

ОТЗЫВ

члена диссертационного совета Островского Владимира Ароновича на диссертацию Фунт Лии Дмитриевны на тему: «Реакции илидов азота с 2*N*-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*».

Актуальной задачей современной органической химии, является разработка и вывод на фармацевтический рынок оригинальных лекарственных средств и «молодых генериков», обладающих высокой эффективностью, селективностью действия и низкой токсичностью по отношению к человеку и теплокровным животным. Важнейшей и наиболее сложной проблемой мультидисциплинарного процесса создания лекарственных средств является синтез активных фармацевтических ингредиентов (АФИ, субстанций).

[*В.А.Островский*, Импортзамещение синтетических лекарственных средств. Взгляд химика-технолога. Тезисы докл. XXIX Научно-технической конференции «Химические реактивы, реагенты и процессы малотоннажной химии. «Реактив-15». Новосибирск/Академгородок, Изд-вщ НИОХ СО РАН, 28 сентября – 1 октября 2015 г., с.15].

Молекулы АФИ большинства современных лекарственных средств содержат в своей структуре гетероциклические фрагменты. В новейшей библиографии распознан повышенный интерес ведущих научных школ к полиядерным гетероциклическим системам с молекулярной массой не менее 180 – 500 дальтон, содержащим в одной молекуле несколько гетероциклических фрагментов. В качестве примеров можно привести сартаны - ингибиторы АПФ-2, содержащие в молекуле тетразольные, имидазольные циклы, соединенные в строго определенной последовательности с бифенильным субстратом. Синтез подобных «гибридных» систем, обычно реализуется в 5 и более химических стадий, сопровождаемых еще большим количеством технологических операций. Однако, даже в случае применения конвергентной стратегии синтеза, большое число стадий затрудняет

достижение поставленных целей и делает производство большинства современных АФИ лекарственных средств весьма затратным, трудоемким и низкорентабельным. Очевидно, что подобная ситуация препятствует оперативному отклику фармацевтической промышленности на беспрецедентные вызовы, предъявляемые современному обществу. Одним из возможных путей решения проблемы является перевод многостадийного синтеза в одnoreакторный режим. Для этого, например, применяют методологию так называемых «домино-реакций»

[Л.Титце, Г.Б. Браше, К. Гершке. Домино-реакции в органическом синтезе. Бином. 2010].

Не останавливаясь на преимуществах и издержках этой стратегии, констатирую, что для ее реализации по определению необходимы весьма реакционно-способные реагенты, интермедиаты, катализаторы, правильный выбор и продуманное применение которых определяют успех методологии в целом.

Соискатель ученой степени, основываясь на достижениях широко известной научной группы СПбГУ, специализирующейся на химии азиринов, внесла собственный творческий вклад в поиск и оптимизацию некоторых новых реакций с участием этих трехчленных напряженных систем. Основные усилия были направлены на реакции азиринов и биполярных реагентов – илидов, содержащих различные гетероциклические фрагменты. В результате этих реакций образуются полиядерные структуры, содержащие заданный изначально набор гетероциклических фрагментов, включая в качестве обязательного структурного признака пиррольное кольцо. Этот выбор, безусловно, оправдан, так как в химии пиррола недавно раскрыты новые возможности, позволяющие решить ряд актуальных проблем.

[Иванов А.В., Михалева А.И., Трофимов Б.А. Новые аспекты химии пиррола. Lambert. 2014].

Центральная роль в работе соискателя принадлежит реакциям *2H*-азиринов с имидазолиевыми, 1,2,4-триазолиевыми и пиридиниевыми илидами. Следует принять во внимание тот факт, что пиридиниевые илиды, начиная с 1935 года, рассматривают как многоцелевые building-blocks для конструирования и синтеза разнообразных гетероциклических систем. В 2012 году научная группа, в которую входит соискатель, заявила о новой стратегии синтеза гетерилпирролов, основанной на реакциях карбонил-замещенных пиридиниевых илидов с азиринами.

[A.F. Khlebnikov, M. V Golovkina, M.S. Novikov, D.S. Yufit, A Novel Strategy for the Synthesis of 3-(*N*-Hetaryl)pyrrole Derivatives, *Org. Lett.* 14 (2012) 3768–3771].

Естественно ожидать развития этой интересной темы в направлении «от пиридиниевых илидов к гетероциклическим аналогам, содержащим имидазолильные и 1,2,4-триазолильные фрагменты». На мой взгляд, на этом пути можно было ожидать не только интересных результатов, но также неожиданностей и проблем, которые являются следствиями принципиальных различий строения и реакционной способности азинов, в первую очередь производных пиридина, ди- и триазолов. Например, критерий ароматичности для пиридина (по А.Ф. Пожарскому) в 2 раза выше, чем для имидазола и 1,2,4-триазола. Пиридин относится к так называемым π -дефицитным гетероциклическим системам, тогда как имидазол и другие азолы, содержащие «пиррольный» атом азота, принадлежат к π -избыточным системам. На существенное различие ранее озвученных объектов исследования и новых, ставших предметом научно-квалификационной работы, указывают и результаты «разведки боем», выполненной путем оценки свободных энергий Гиббса квантово-химическим методом значений (табл.1). Впоследствии эти не слишком оптимистичные прогнозы в значительной степени оправдались. Первые попытки проведения реакции фенацилтриазолий бромидов с *2H*-азиринами в присутствии основания, в условиях, оптимальных для получения производных пиридина, привели к

образованию пирролилтриазолий бромидов с низкими выходами. Такой результат по понятной причине не удовлетворил молодого исследователя. Мне, как химику-технологу по первоначальному образованию и опыту работы, импонирует настойчивость и усердие соискателя в преодолении возникших трудностей. Выполнив на примере модельного соединения так называемый многофакторный эксперимент (рукопись, табл. 7), Лия Дмитриевна нашла оптимальные условия проведения процесса, обеспечивающие повышение выхода до 75 %. Эти условия впоследствии были с успехом тиражированы для синтеза всего модельного ряда солей 1*H*-пиррол-3-илтриазолия. При этом выходы соединений достигали значений 50-78%. Предполагаемый механизм реакций фенацилимидазолиевых и фенацилтриазолиевых солей с азиринами представляется вполне логичным. Однако отсутствие спектральных данных, результатов исследования кинетики и термодинамики, данных квантово-химического анализа, говорит о том, что мы имеем дело только со стартовой гипотезой. Для получения 1-(1*H*-пиррол-3-ил)-1*H*-1,2,4-триазолов и 4-(1*H*-пиррол-3-ил)-4*H*-1,2,4-триазолов следовало удалить «защитную» *N*-бензоильную группу из соответствующих солей, для чего была проведена большая серия экспериментов по восстановительному дебензоилированию. На этом пути исследователя также преследовали неудачи и, связанные с ними, разочарования. Можно утверждать, что большинство проблем молодой ученый смогла успешно преодолеть, выделив целевые продукты с удовлетворительными выходами и на достойном уровне, подтвердив их строение и индивидуальность. По мере совершенствования своих знаний и умений в избранной научной теме, соискатель ученой степени приобрела незаменимый опыт, уверенность в своих силах и возможностях, что является необходимым условием для старта в новых, неизведанных направлениях. Эта известная аксиома подтвердилась и в данном случае. Я имею в виду материал раздела 3.1.3., посвященного синтезу аннелированных пирролотриазолоизохинолиновых систем. В этом разделе, как мне

представляется, собраны все алгоритмы, методические находки, экспериментальный опыт, накопленные соискателем ранее. Следует подчеркнуть, что аннелированные гетероциклические системы, включающие пяти- и шестичленные гетероароматические фрагменты, уверенно занимают позиции потенциальных соединений-лидеров в направленном поиске современных противовирусных средств. К подобным объектам принадлежит, например, отечественное лекарственное средство «триазавирин», созданное и выведенное в аптечную сеть нашими уральскими коллегами, которое с 2009 года находится в арсенале эффективных средств профилактики и терапии разновидностей гриппа А (H1N1). Я располагаю информацией, что данное лекарственное средство показало выраженную активность против COVID-19 и в настоящее время рекомендовано ведущими специалистами к клиническим испытаниям. Полагаю, что компьютерный прогноз и оценка биологической активности аннелированных гетероциклических систем, описанных в диссертации, были бы уместны как элементы, подтверждающие практическую значимость научно-квалификационной работы. Тем более, что соответствующие инструменты стали доступны в вузовских лабораториях. Однако Лилия Дмитриевна сосредоточила усилия на исследовании фотофизических свойств синтезированных пирролотриазолоизохинолинов. Материал этого раздела, безусловно, интересен, придает тематике работы мультидисциплинарный статус. Было бы тем более ценно, если бы этот раздел завершился полноценным анализом фотофизических параметров, в котором присутствовал бы элемент сравнения с известными эталонами. Сам по себе факт наличия флуоресцентных свойств, отраженный в выводах, не слишком убедителен.

В завершение отзыва отмечу, что к защите на диссертационном совете СПбГУ представлен полноценный и весьма объемный научный труд, выполненный на актуальную тему, содержащий необходимые элементы

научной новизны и практической значимости. Автор диссертации подтвердила высокую квалификацию химика-органика, способного последовательно добиваться решения поставленных задач, анализировать полученный результат. Для достижения поставленной цели, Л.И. Фунт оперирует различными типами органических реакций, включая процессы с использованием свободных радикалов, активно использует методологию катализа органических реакций солями меди. Методики экспериментов изложены в объеме достаточном для воспроизведения грамотным синтетиком. Для доказательства строения и индивидуальности изученных соединений автор применяет широкий набор современных физико-химических методов исследования, включая двумерные спектры ЯМР, рентгеноструктурный анализ. Для оценки термодинамических параметров изучаемых процессов, энергии граничных орбиталей, а также максимумов поглощения электронных спектров соискатель грамотно использует ресурсы современных квантово-химических методов.

Основные результаты работы опубликованы в виде 5 научных статей в изданиях высокого уровня: *J.Org. Chem.* (IF= 4.479, 2 статьи), *Org. Biomol. Chem.* (IF=3.464), *Tetrahedron* (IF=2.275), *Synthesis* (IF=2.867); материалы прошли апробацию на 5 профильных международных конференциях, состоявшихся в 2014-2017 годах.

Недостаток рукописи.

Появление на завершающем этапе и без того слишком объемной (254 страницы текста), рукописи раздела 3.2. «Реакции 2*H*-азиринов с пиридиновыми илидами» представляется излишним, даже несколько выходящим за тематические рамки.

Отмеченный недостаток **не носит** принципиального характера и **не отражается** на оценке труда в целом.

Диссертация Фунт Лии Дмитриевны на тему: «Реакции илидов азота с 2H-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, профессор, кафедры химии и технологии органических соединений азота Санкт-Петербургского государственного технологического института (технического университета).

Островский Владимир Аронович

29.09.2020 г.

Подпись *Островского В.А.*
Начальник отдела кадров *Л.Ю. Трофимова*

