

ОТЗЫВ

члена диссертационного совета на диссертацию Филатова Александра Сергеевича на тему: «АзOMETин-илиды на основе 1,2,3-трикарбонильных соединений в реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения с циклопропенами», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по научной специальности 1.4.3.

Органическая химия

Диссертационная работа Филатова Александра Сергеевича представляет собой экспериментальное исследование, лежащее в рамках важного направления современной органической химии – разработки удобных синтетических методов получения каркасных полициклических *N*-гетероциклов.

Интерес Александра Сергеевича сосредоточен на изучении реакционной способности нингидриновых азометин-илидов и родственных им аллоксановых производных в реакциях циклоприсоединения. Используя такие малоисследованные диполярофилы, как циклопропены, диссертант определил границы применимости и изучил стереохимические особенности данных реакций. Это позволило диссертанту значительно расширить методологию диастереоселективного получения ряда замещенных спироциклических производных 3-азабицикло[3.1.0]гексана: спиро[циклопропа[*a*]пирролизидин-2,2'-инден]-1',3'-диона, 3-азаспиро[бицикло[3.1.0]гексан-2,2'-инден]-1',3'-диона, 3'-азадиспиро[инден-2,2'-бицикло[3.1.0]гексан-4',2"-инден]-1,1",3,3"-тетраона, спиро[циклопропа[*a*]пирролизидин-2,5'-пиримидин]-2',4',6'(1'*H*,3'*H*)-триона, 3-азаспиро[бицикло[3.1.0]гексан-2,5'-пиримидин]-2',4',6'(1'*H*,3'*H*)-триона. Такие производные, с одной стороны, обычно синтезируются с использованием многостадийных и недостаточно универсальных методик, а с другой, являются весьма востребованными в современной медицинской химии. Это обуславливает **актуальность** данной работы.

В **литературном обзоре** автор приводит все необходимые сведения, имеющиеся в литературе, по использованию в органическом синтезе реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения с участием азометин-илидов, генерированных из 1,2,3-трикарбонильных соединений. В **экспериментальной части** приведены все примененные экспериментальные методики (как синтетические, так и аналитические) и метод теоретического расчета, корректно описаны полученные соединения, что позволит при необходимости воспроизвести полученные результаты.

Научная новизна диссертации заключается в ряде важных результатов, полученных автором в рамках исследования особенностей использования замещенных циклопропенов в реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения с азометин-илидами на основе 1,2,3-трикарбонильных соединений:

- Установлено, что стабильный азометин-илид, полученный из нингидрина и *L*-пролина, реагирует регио- и диастереоселективно с моно-, ди-, тризамещенными циклопропенами, а также с родоначальником циклопропенового ряда, образуя соответствующие спироконденсированные производные циклопропа[*a*]пирролизидина;
- Показано, что продуктом кинетического контроля реакции конденсации между нингидрином и саркозином является спиро[азирин-2,2'-инден]-1',3'-дион. Последний

при нагревании трансформируется в реакционноспособный 1,3-диполь, который в отсутствие диполярофила димеризуется по типу (3+3)-циклоприсоединения, а в присутствии 1,2-дифенилциклопропенов образует соответствующие (3+2)-циклоаддукты;

– Продемонстрировано, что азометин-илиды, генерированные из аллоксана и аминокислот, способны вступать в реакцию (3+2)-циклоприсоединения с циклопропеновыми диполярофилами с высокой *эндо*-стереоселективностью;

– Методом квантово-химических расчетов доказана согласованность этих реакций циклоприсоединения и установлено, что региоселективность циклоприсоединения является следствием орбитального контроля, а *эндо*-стереоселективность определяется вторичным орбитальным взаимодействием.

Эти результаты имеют **практическую значимость**, так как автором на основе изученных многокомпонентных реакций 1,2,3-трикарбонильных соединений с аминокислотами и циклопропенами разработано несколько новых удобных синтетических методик. С помощью этих методов получен ряд новых соединений, которые обладают большим биологическим потенциалом и, в силу этого, представляют повышенный интерес для медицинской химии.

При выполнении своей диссертационной работы Александр Сергеевич продемонстрировал уверенное владение методами синтетического эксперимента, установления структуры продуктов синтеза и теоретического расчета возможных путей протекания изученных процессов. Им проделан большой объем экспериментальной и теоретической работы. Использование современных физико-химических методов анализа обеспечивает **достоверность полученных результатов**. Анализируя и сопоставляя данные представленного в диссертационной работе комплекса исследований, можно сделать заключение об их взаимной согласованности.

По работе имеются следующие вопросы и замечания:

1. Какие есть доказательства того, что исходное соединение **1n** является именно нитропроизводным циклопропена, а не замещенным циклопропенилнитритом?
2. Диссертант отметил, что реакция азетидин-2-карбоновой кислоты **5d** с нингидрином и 1,2,3-трифенилциклопропеном не приводит к образованию соответствующего аддукта циклоприсоединения. При этом он утверждает, что азометинилид из нингидрина и азетидин-2-карбоновой кислоты образуется, но оказывается инертным в отношении циклопропенового диполярофила (стр. 66). Какие есть основания полагать, что соответствующий азометин действительно образуется в ходе реакции?
3. На стр. 107 диссертант перечисляет задачи, которые должно решить теоретическое исследование реакций циклопропенов с азометин-илидом, полученным из фиолетового Руэмана. Одной из задач является определить тип механизма – согласованный (одностадийный) или несогласованный (двухстадийный, протекающий через образование цвиттер-ионного интермедиата). По контексту понятно, что диссертант пришел к выводу о согласованности процесса. Но я не смог найти в тексте

работы решения этой задачи в явном виде. Какие доказательства согласованности этого циклоприсоединения были получены в ходе теоретических расчетов?

4. К недостаткам в оформлении работы можно отнести то, что текст не всегда иллюстрируется схемами. Например, первую страницу литературного обзора следовало бы снабдить изображением азометин-илида и общей схемой его реакции с диполярофилом. Также есть некоторые сокращения, не попавшие в список сокращений (например, ПТСХ, стр.71, или ПМР, стр. 123). Сокращение ПТСХ расшифровано далее в экспериментальной части, а ПМР так и осталось без расшифровки. И хотя работа неплохо вычитана, все же в ней встречаются некоторые опечатки.

Сделанные замечания не носят принципиального характера и не влияют на значимость проведенной работы, выполненной на высоком научном уровне. В целом, по сути самой работы и объему экспериментального материала диссертация Филатова А. С. является законченным научным исследованием и представляет собой научно-квалификационную работу, в которой содержится решение научной задачи использования азометин-илидов на основе 1,2,3-трикарбонильных соединений в синтезе спироконденсированных 3-азабицикло[3.1.0]гексанов и других структурно родственных азотсодержащих гетероциклов, имеющей значение для развития химии гетероциклических соединений.

По теме диссертации опубликовано 4 статьи в международных научных журналах (все – в журналах, входящих в библиографические базы данных WOS и Scopus, причем 3 из 4 относятся к журналам Q1) и тезисы 3 докладов на международных научных конференциях. Печатные работы полностью отражают содержание диссертации. В диссертации ясно отражен значительный личный вклад автора. На всех соавторов в диссертации даны ссылки. Результаты и выводы данной работы логичны и обоснованы.

Диссертация Филатова Александра Сергеевича на тему: «Азометин-илиды на основе 1,2,3-трикарбонильных соединений в реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения с циклопропенами» соответствует основным требованиям, установленным Приказом от 19.11.2021 № 11181/1 «О порядке присуждения ученых степеней в Санкт-Петербургском государственном университете», соискатель Филатов Александр Сергеевич заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по научной специальности 1.4.3. Органическая химия. Нарушения пунктов 9 и 11 указанного Порядка в диссертации не установлены.

Член диссертационного совета

Д. х. н, профессор, профессор

Дата: 10.05.2023



Боярский В. П.