

## ОТЗЫВ

члена диссертационного совета на диссертацию Агафоновой Анастасии Викторовны на тему: «Механистические и синтетические аспекты нуклеофильного замещения при азириновом цикле», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Диссертационное исследование Агафоновой Анастасии Викторовны посвящено изучению превращений производных 2-галоген-2*H*-азиринов-2-карбоновых кислот, протекающих с сохранением азиринового цикла, и разработке на их основе эффективных методов модификации галоген-замещенных 2*H*-азиринов. Азирины представляют собой уникальные высоко реакционноспособные субстраты, способные к селективному раскрытию по любой из трех связей трехчленного цикла. Интерес к этим напряженным гетероциклам со стороны химиков-синтетиков в последние годы неуклонно возрастает. Актуальность и практическая значимость данной исследовательской работы не вызывают сомнений и обусловлены востребованностью способов функционализации азиринов, а также привлекательностью получаемых оригинальных гетероциклических структур как с точки зрения исследования их потенциальной биологической активности, так и дальнейшего применения в синтезе.

Диссертация изложена на 166 страницах и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения полученных результатов, экспериментальной части, а также списка литературы из 128 наименования. Представленный литературный обзор включает подробное рассмотрение общих методов получения 2*H*-азиринов, включая 2-галоген-2*H*-азирины, а также редких примеров превращений азиринов, протекающих с сохранением азириновой системы, известных к моменту начала исследования. По итогам обзора автор приходит к логичному заключению о нехватке эффективных методов получения разнообразных азириновых производных, основанных на более экономичной конвергентной стратегии, подразумевающей модификацию молекул с уже сформированной азириновой системой на последней стадии сложного синтеза. Хочется отметить, что при рассмотрении известных методов синтеза и реакций азиринов автор приводит тщательный анализ механизмов большинства неочевидных превращений. Такое внимание к механистическим особенностям химических превращений служит залогом успеха при поиске новых реакций и разработке новых синтетических методологий.

Выполненное диссертантом обширное исследование впечатляет объемом проделанной экспериментальной работы. Помимо обширного круга исходных азиринов и других реагентов диссертантом выделены в чистом виде и полностью охарактеризованы более 160 новых гетероциклических соединений различного строения. Исходные соединения были выбраны автором таким образом, чтобы, с одной стороны, подчеркнуть широкие синтетические возможности разрабатываемой методологии, а с другой – наиболее тщательно выявить ограничения, накладываемые структурой субстратов. Исследование отличается очень внимательной, скрупулезной работой по подбору оптимальных условий для каждой исследуемой реакции. Отдельного упоминания заслуживает проявляемый автором интерес к вовлечению полученных продуктов первоначальной реакции азиринов в разнообразные последующие превращения, которые были успешно реализованы и привели к получению ряда редких производных оксазинов и оксазолов. Активное и эффективное применение автором квантово-химических методов расчета для

подтверждения предположений о механизмах исследуемых реакций, установление которых относится к ключевым задачам исследования, очень выгодно отличает данную работу.

Экспериментальная часть диссертации 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 всех полученных новых соединений.

Научная новизна работы заключается в разработке эффективных методов синтеза производных 2-ацилокси-2*H*-азиринов, 2-(азол-1-ил)-2*H*-азиринов и 2-(пиридин-2-ил)-2*H*-азиринов из 2-галоген-2*H*-азиринов и соответствующих *O*- и *N*-нуклеофилов. Автором предложены механизмы этих превращений, основанные на  $S_N2'$  замещении атома галогена в исходном 2-галогеназирине. Синтетическая значимость полученных соединений продемонстрирована на примере новой радикальной трансформации 2-ацилокси-2*H*-азирин-2-карбоксилатов в труднодоступные функционализированные производные 1,3-оксазин-6-она.

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 (4 статьи в рецензируемых высокорейтинговых научных журналах, а именно *Organic Letters*, *Journal of Organic Chemistry*, *Organic and Biomolecular Chemistry* и *Organic Chemistry Frontiers*). Результаты работы были представлены для обсуждения на двух международных конференциях. Приведенный список публикаций убедительно свидетельствует о высокой оценке химическим сообществом работ автора.

В целом работа производит очень хорошее впечатление, написана хорошим языком, читается легко и практически не содержит опечаток и неточностей. По результатам ознакомления с текстом диссертации можно сформулировать следующие замечания и вопросы:

- 1) На схеме 40 (стр. 25) в структуре продукта, похоже, пропущена карбонильная группа.
- 2) На стр. 37 автор причисляет пирролопиридин 5g, пиррол 5i и индол 5j к классу азолов, что неверно. К азолам следует относить гетероциклы, имеющие в пятичленном цикле не менее двух гетероатомов, один из которых атом азота.
- 3) В разделе, посвященном обсуждению результатов, автор ссылается на известные ранее примеры замещения атома галогена в азириновом цикле под действием анилина (ссылка 76) и метанола (ссылка 78), однако в литературном обзоре эти превращения не рассмотрены. На мой взгляд, учитывая фокус работы, подобные примеры следовало бы рассмотреть при анализе литературных данных в первую очередь.

- 4) Ни в коем случае не преуменьшая объем проделанной работы, не могу не спросить, проводились ли автором эксперименты с участием других нуклеофилов, а именно, а) *S*-нуклеофилов (таких как меркаптаны, тиофенолы, соли сульфоновых кислот); б) оценивалась ли реакционная способность сульфонамидов и сульфамидов, известных своей повышенной *NH*-кислотностью и нуклеофильностью; в) способен ли вступить в реакцию замещения азид натрия; г) было ли бы перспективным оценить поведение динуклеофильных реагентов, таких как 2-тиопиридон и тиомочевины, а также amino- и меркаптокислоты, способных после протекания первой стадии процесса участвовать в перегруппировке с вовлечением второго нуклеофильного центра.
- 5) С точки зрения рассматриваемого механизма реакции замещения атома галогена (стр. 49-50) не совсем понятно, почему недостаточная нуклеофугность первичных аминов является препятствием для протекания по крайней мере первой стадии процесса; почему реакция в этом случае не может остановиться на образовании интермедиата В?
- б) Интересно мнение автора о возможности использования в реакции с малоактивными нуклеофилами (например, трифторацетатом) каталитических количеств активного карбоксилата (например, ацетата), что, возможно, позволило бы перехватывать более электрофильный промежуточный азириин (В) менее реакционноспособным реагентом, находящемся в избытке?

Приведенные замечания и вопросы ни в коей мере не умаляют достоинств и высокого уровня представленной к защите работы, которая является цельным, хорошо продуманным и успешно выполненным научным исследованием по актуальной тематике. Полученные в диссертационной работе результаты по степени новизны и практической значимости вносят значительный вклад в развитие, как фундаментальной, так и прикладной областей органической химии.

Диссертация Агафоновой Анастасии Викторовны на тему: «Механистические и синтетические аспекты нуклеофильного замещения при азириновом цикле» соответствует основным требованиям, установленным Приказом от 19.11.2021 № 11181/1 «О порядке присуждения ученых степеней в Санкт-Петербургском государственном университете», соискатель Агафонова Анастасия Викторовна заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия. Нарушения пунктов 9 и 11 указанного Порядка в диссертации не установлены.

Член диссертационного совета

Доктор химических наук, профессор

Института химии СПбГУ



Дарьин Д.В.

18.05.2023