

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

Актуальность темы исследования. Гетероциклические соединения являются неизменным объектом интереса как химиков-органиков, так и исследователей, занятых созданием новых биологически активных агентов. Среди большого круга этих соединений особое место занимают производные пирролидина, и, в частности, 3-азабицикло[3.1.0]гексаны. Конформационно жесткий 3-азабицикло[3.1.0]гексановый фрагмент, являющийся изостеричным пиперидиновому циклу, содержится во многих природных соединениях и фармацевтических препаратах, проявляющих широкий спектр биологической активности. В то же время, существующие подходы к синтезу этого класса соединений обладают рядом недостатков, ограничивающих их применение, в частности, необходимость предварительного многостадийного синтеза исходных соединений, использование сравнительно дорогих каталитических систем.

Одним из удобных и весьма широко применяющихся методов одностадийного синтеза производных пирролидина является 1,3-диполярное циклоприсоединение азометин-илидов к алкенам. Использование в этой реакции сравнительно доступных и активно применяющихся в органическом синтезе циклопропенов позволило бы распространить этот метод и на производные 3-азабицикло[3.1.0]гексана. Несмотря на очевидную привлекательность этого подхода, он длительное время оставался практически неизученным и был описан лишь в небольшом количестве работ.

С учетом этого, диссертационная работа Филатова А.С., имеющая целью разработку общего одностадийного метода получения 3-азабицикло[3.1.0]гексанов и структурно родственных азотсодержащих гетероциклов на основе реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения циклопропенов с азометин-илидами, безусловно, выполнена в **актуальной области** органической химии.

Общая структура и апробация работы. Представленная диссертация построена традиционно и состоит из введения, трех глав – литературного обзора (глава 1), обсуждения результатов (глава 2), экспериментальной части (глава 3), заключения, списка сокращений и условных обозначений и списка цитируемой литературы. Основное содержание диссертационного исследования изложено в 4 статьях в журналах, индексируемых библиографическими базами Scopus, Web of Science и РИНЦ, из них 3 статьи – в журналах первого квартиля (по индексу SJR). Полученные результаты были также доложены на 3 конференциях различного уровня, в том числе международных.

Литературный обзор. В первой главе довольно подробно представлены известные к настоящему моменту реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения азометин-илидов, полученных на основе нингидрина, с различными классами диполярофилов – α,β -непредельными кетонами и кислотами, α,β -непредельными нитросоединениями, электроноизбыточными алкенами, циклическими диполярофилами, ацетиленами и т.д. На основе этих данных делается обоснованный вывод о важности азометин-илидов на основе нингидрина для синтеза

азотсодержащих гетероциклов и перспективности их использования в ранее не изученных реакциях циклоприсоединения с циклопропенами. В целом, литературный обзор полно отражает текущее состояние исследований в этой области, позволяет сделать вывод об актуальности и перспективности выбранной автором темы и дает возможность сопоставить полученные автором результаты с уже известными данными.

Содержание работы и её научная новизна. Вторая глава диссертации посвящена обсуждению собственных исследований и содержит полученные соискателем результаты. Первоначально автором был получен ряд замещенных циклопропенов, как симметричного, так и несимметричного строения, содержащих электронодонорные и электроноакцепторные заместители в третьем положении трехчленного цикла. В последующем полученные соединения были использованы в реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения с азометинилидами, генерированными из нингидрина и циклических вторичных α -аминокислот, ациклической вторичной α -аминокислоты – саркозина, а также первичных α -аминокислот. В результате проведенных исследований автором впервые показано, что стабильный азометинилид, полученный из нингидрина и *L*-пролина, вступает в регио- и диастереоселективную реакцию с моно-, ди-, тризамещенными циклопропенами, а также с родоначальником циклопропенового ряда, приводящую к спироконденсированным производным циклопропа[*a*]пирролизидина. Кроме того, установлено, что в аналогичную реакцию способны вступать азометинилиды, генерируемые из первичных аминокислот и нингидрина, при этом реакция отличается высокой диастереоселективностью и приводит к образованию производных 3-азаспиро[бицикло[3.1.0]гексан-2,2'-инден]-1',3'-диона в виде индивидуальных эндо-изомеров. Особо следует отметить, что помимо экспериментальных исследований, автором подробно изучен механизм представленных реакций с использованием методов квантовой химии. Примечательно, что полученные при этом теоретические данные хорошо согласуются с экспериментальными. В последующем автором было изучено циклоприсоединение циклопропенов со стабильным азометинилидом, полученным из фиолетового Руэмана – весьма малоизученным соединением, обладающим, тем не менее, большим потенциалом для получения ранее неизвестных производных пирролизидина. В результате автору удалось получить целый ряд новых производных бис-спиро[3-азабицикло[3.1.0]гексана]. Наконец, автором впервые было установлено, что азометинилиды, генерированные из аллоксана и различных аминокислот, способны вступать в *эндо*-стереоселективную реакцию (3+2)-циклоприсоединения с циклопропенами; и разработан диастереоселективный метод синтеза производных 3-азабицикло[3.1.0]гексана и циклопропа[*a*]пирролизидина, спироконденсированных с фрагментом пиримидин-2,4,6-триона. Отмечу, что последние относятся к классу спиробарбитуратов – соединений, широко известных в медицинской химии.

Совокупность проведенных исследований и впервые обнаруженных превращений обеспечивает **научную новизну** работы. Отдельно подчеркну, что широкое совместное использование теоретических и экспериментальных методов исследования позволило автору выявить новый интермедиат реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения – спиро[азириндин-2,2'-инден]-1',3'-дион и показать, что он является продуктом кинетического контроля реакции конденсации между нингидрином и саркозином. Это можно отнести к одному из наиболее серьезных достижений представленной работы. Полученные результаты не только способствуют лучшему пониманию особенностей протекания изученных реакций,

но и являются весьма интересными для создания новых трансформаций с участием азометин-илидов.

Достоверность полученных результатов. Полученные результаты и выводы работы убедительны. Они основаны на данных, полученных с помощью современных методов исследования (ЯМР ^1H -, ^{13}C -спектроскопия, ИК-спектроскопия, масс-спектрометрия, рентгеноструктурный анализ, теоретические данные получены при помощи квантово-химических расчетов), которые грамотно и квалифицированно интерпретированы с использованием последних литературных данных. Достоверность представленных в работе результатов не вызывает никаких сомнений.

Практическая значимость работы заключается в создании препаративных методов синтеза ранее неизвестных спироконденсированных 3-азабицикло[3.1.0]гексанов. В ходе работы значительно расширены границы применимости реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения циклопропенов с азометин-илидами и получено более 100 новых соединений, содержащих в своей структуре важные фармакофорные фрагменты.

Каких-либо существенных возражений, касающихся сути работы, по прочтении диссертации Филатова А.С. не возникает. Тем не менее, имеются некоторые **замечания**:

1. На стр. 58 автор отмечает, что «соединение **1n** (3-нитро замещенный циклопропен – прим.) легко диссоциирует в полярных средах на нитрит-анион и 2,3-дифенилциклопроп-2-ен-1-ильный катион» Не вполне понятно, является ли это ранее известным фактом, или же было обнаружено автором впервые? Если это известное явление, то стоило бы привести ссылку на соответствующую публикацию, если же это явление обнаружено автором, то стоило бы это указать явным образом.
2. На стр. 64 отмечается, что «2,3-диметилциклопроп-2-ен-1-карбоновая кислота (**1m**) и ее метиловый эфир **II** оказались активными диполярфилами», и буквально тут же сообщается, что реакции с их участием характеризовались неполной конверсией. На мой взгляд, тут имеется явное противоречие, которое, к сожалению, автором никак не объясняется.
3. На стр. 85-87 автором обсуждается трехкомпонентная реакция с участием нингидрина, саркозина и циклопропенов, а также двухкомпонентный вариант этой же реакции – с предварительным выделением промежуточного азиридина **19**. При этом отмечается, что двухкомпонентный вариант более предпочтителен с точки зрения выхода целевых соединений, а трехкомпонентный более удобен в препаративном плане (отсутствует необходимость в дополнительной стадии выделения азиридина **19**). Возникает вопрос – не пытался ли автор совместить эти два подхода – предварительно получить азиридин **19**, и вовлечь его в дальнейшую реакцию без его выделения?
4. На стр. 80, раздел 2.4.1, в качестве одной из основных задач постулируется «установить влияние этих факторов (*растворитель и температура – прим.*) на стереоселективность циклоприсоединения». В то же время, в самом разделе о влиянии условий реакции на её стереоселективность не упоминается. Здесь было бы к месту привести в таблице 13 (стр. 83) помимо выхода соединения **18a** еще и диастереомерное соотношение, что сразу же показало бы наличие/отсутствие такого влияния. То же замечание можно отнести и к таблице 8, стр. 63.

5. На стр. 102 для доказательства структуры соединения **37a** автор оперирует интегральной интенсивностью сигналов атомов углерода в ^{13}C ЯМР-спектре. Не подвергая сомнению саму структуру соединения **37a** (которая подтверждена при помощи и других методов) хочется отметить, что к значениям интегральной интенсивности сигналов в спектрах ^{13}C ЯМР необходимо относиться с осторожностью – они далеко не всегда коррелируют с количеством тех или иных ядер в молекуле. Здесь было более надежным сравнение интегральной интенсивности в спектрах ^1H ЯМР.
6. Не вполне ясно, что обозначают числа, приведенные в таблице 9 (стр. 75) в столбцах **NED** и **IED**, и как эти числа были получены. Также не очень понятно, что имеется в виду под «реакцией» и «превращением» (таблица 15, стр. 97) и «реакцией» и «трансформацией» (таблица 14, стр. 95), и чем эти понятия отличаются друг от друга.
7. Общее замечание, касающееся квантово-химических расчетов: было бы гораздо нагляднее представить их не в виде таблиц, а в виде энергетических диаграмм (что является общепринятым способом представления подобных данных).
8. На мой взгляд, стоило бы более подробно обсудить данные двумерной ЯМР-спектроскопии (рис. 2, стр. 65, рис. 3, стр. 70, рис. 8, стр. 105), а также обозначить на упомянутых рисунках ключевые кросс-пики.

Подчеркну, что указанные замечания не влияют на общую высокую оценку работы, не ставят под сомнения ценность полученных автором результатов и ни в коей мере не умаляют научную значимость диссертации. Автором проведено актуальное исследование, выполненное на высоком экспериментальном и теоретическом уровне. Полученные автором результаты и сделанные на их основе выводы достоверны и не вызывают сомнений. Автором корректно цитируются как литературные данные, так и собственные публикации, вероятность плагиата полностью исключена.

Заключение. Диссертация Филатова Александра Сергеевича на тему: «АзOMETин-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,
доктор химических наук, ведущий
научный сотрудник лаб.
Элементоорганического синтеза им. А. Н.
Пудовика ИОФХ им. А.Е. Арбузова
обособленного структурного
подразделения ФИЦ КазНЦ РАН



Газизов Альмир Сабирович

23 мая 2023 г.

Подпись	<i>Газизов А.С.</i>
Завещаю	<i>Мед. докт. Рогов</i>
	<i>Анисимова Е. В.</i>
" 23 "	<i>май 2023г.</i>