

ОТЗЫВ

члена диссертационного совета на диссертацию Филатова Александра Сергеевича на тему: «Азаметин-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 специальности 1.4.3. Органическая химия

Диссертационная работа Филатова Александра Сергеевича является законченным научным исследованием и посвящена разработке новых методов синтеза азагетероциклов – спироциклических производных 3-азабицикло[3.1.0]гексана, содержащих в своей структуре одновременно спироконденсированные и циклопропаконденсированные циклы.

В настоящее время производные 3-азабицикло[3.1.0]гексана находят широкое применение в медицинской химии. Конформационно жесткий 3-азабицикло[3.1.0]гексановый фрагмент содержится во многих природных соединениях и фармацевтических препаратах, проявляющих широкий спектр биологической активности. Исходя из этого, существует очевидная потребность в разработке общих и эффективных методов синтеза соединений 3-азабицикло[3.1.0]гексанового ряда. В этой связи диссертационная работа Филатова А. С., посвященная разработке новых методов получения спироциклических производных 3-азабицикло[3.1.0]гексана, является актуальной и практически значимой.

Работа изложена на 206 страницах, содержит 211 ссылок на цитируемые литературные источники, включая 4 публикации соискателя, и по своему объему и оформлению соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям. Во «Введении» кратко освещена актуальность выполненных исследований, определены цель и задачи исследования, научная новизна, практическая значимость работы и основные положения, выносимые на защиту.

В литературном обзоре приводятся работы, связанные с использованием реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения с участием азаметин-илидов, генерированных из 1,2,3-трикарбонильных соединений, для получения широкого ряда азотсодержащих спирогетероциклов. Обзор хорошо структурирован, характеризуется четким изложением, а также квалифицированным анализом рассматриваемого материала, имеет непосредственное отношение к теме диссертации и свидетельствует о достаточно высокой теоретической подготовке автора.

Предметом главы 2 является изложение и обсуждение результатов собственных исследований автора. Глава 2 подразделена на шесть разделов. В первом разделе диссертантом еще раз формулируются основные задачи исследования, приводится список объектов исследования и обосновывается их выбор. Во втором разделе представлено краткое описание методов синтеза исходных циклопропенов. Последующие разделы посвящены исследованию реакций циклопропенов с азаметин-илидами, полученными из 1,2,3-трикарбонильных соединений, и разработке на основе этих реакций синтетических методик получения спироконденсированных 3-азабицикло[3.1.0]гексанов и других циклопропаконденсированных гетероциклов. Наиболее значимые результаты были получены при исследовании реакций циклопропенов со стабильным азаметин-илидом, синтезированным из нингидрина и *L*-пролина. Автору удалось вовлечь в реакции циклоприсоединения широкий круг циклопропеновых субстратов и установить, что синтез спироконденсированных производных циклопропа[*a*]пирролизидина может быть проведен с высокой степенью регио- и стереоселективности. Интересные результаты, полученные автором, представлены и в других разделах. При применении других типов азаметин-

илидов в сочетании с дифенилциклопропенами автором были разработаны диастереоселективные подходы к спироциклическим производным 3-азабицикло[3.1.0]гексана. При проведении экспериментальных исследований автором использованы современные физико-химические методы исследования: ^1H и ^{13}C ЯМР-спектроскопия, двумерная ЯМР NOESY спектроскопия, ИК-спектроскопия, масс-спектрометрия высокого разрешения и рентгеноструктурный анализ. Полученные экспериментальные результаты вполне корректны и не вызывают сомнений, что подтверждает их надёжность и достоверность. Теоретические расчеты, проведенные в рамках теории DFT, хорошо согласуются с полученными экспериментальными данными. В работе исследованы механизмы и вычислены энергии активации реакций циклоприсоединения с участием азометин-илидов. Следует особо отметить, что поиск структур, соответствующих переходным состояниям на поверхности потенциальной энергии, является весьма трудной задачей. Автором выполнено весьма трудоемкое квантовохимическое исследование. Кроме того, путем расчетов IRC доказано, что найденные структуры действительно являются переходными состояниями в изучаемых реакциях, что позволяет считать результаты выполненных расчетов достоверными.

Третья глава посвящена описанию синтетических, аналитических и теоретических методов и методик, разработанных (использованных) автором при выполнении диссертационной работы. Глава написана подробно и корректно.

Научная новизна результатов, представленных в диссертации, а также положения, выносимые автором на защиту, не вызывают сомнений. Научное значение данной работы определяется её новизной и актуальностью, а практическая значимость обусловлена тем, что автором на основе изученных реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения циклопропенов к азометин-илидам, полученным из 1,2,3-трикарбонильных соединений и аминов, предложен эффективный метод получения ряда спироконденсированных производных 3-азабицикло[3.1.0]гексана. Полученные соединения содержат в своей структуре известные фармакологически значимые фрагменты и представляют интерес для медицинской химии.

Выводы, сделанные автором, являются достоверными, теоретически и экспериментально обоснованными и базируются на фактическом содержании работы, которое достаточно полно отражено в 4 статьях.

Принципиальных недостатков, существенно затрагивающих достоинства работы, не имеется, однако имеются отдельные вопросы и замечания.

1. *На основании чего выход циклопропенов 2e и 2f считали количественным?* (стр. 59 и 60, схемы 67 и 68).
2. *На стр. 84 автор пишет, что «основному соединению приписана структура спироазиридина 19, а минорный продукт реакции представляет собой (3+3)-циклоаддукт 20 (схема 86)». На мой взгляд, в тексте диссертации автору следовало бы более подробно изложить, каким образом доказывалась структура основного продукта реакции конденсации саркозина с нингидрином. ^1H и ^{13}C ЯМР-спектров явно недостаточно для установления структуры неизвестного соединения. Тем более и в публикации, связанной с данным разделом, эта информация присутствует.*
3. *На схеме 98 (стр. 100) автор приводит механизм образования 3-азабицикло[3.1.0]гексана 22I эндо-конфигурации, считая, что данный диастереомер циклоаддукта может образовываться только в результате эндо-подхода 1,2-дифенилциклопропена к S-конформеру азометин-илида. Поскольку азометин-илид, полученный из нингидрина и лейцина, теоретически может быть представлен двумя конформерами – S- и U-конфигурации, автору следовало бы также рассчитать и*

возможность протекания реакции с участием U-конформера ильида. Ведь образование экспериментально обнаруженного диастереомера может достигаться и при реализации экзо-подхода диполярофила к U-конформеру 1,3-диполя.

4. Отсутствует обоснование выбора метода расчета. Почему использовался именно функционал M11 и базисный набор cc-pVDZ?

5. Из текста работы не всегда можно понять, относятся ли данные расчетов к изолированным частицам, или к частицам в растворе.

6. Желательно использовать устоявшуюся терминологию и принятый порядок слов. Например, в литературе, касающейся квантовохимических расчетов химических реакций, принято говорить "коэффициенты молекулярных орбиталей", "энергия Гиббса химической реакции". В работе же постоянно используется другой порядок слов "ВЗМО орбитальные коэффициенты", "энергии активации Гиббса".

7. На стр. 74 метод Хартри-Фока ошибочно назван полуэмпирическим.

8. В первом абзаце раздела 2.3.1. (стр. 60) не мешало бы привести ссылки на литературные источники.

9. Представляется не совсем корректным выражение «Установить характер электронного распределения реакций циклоприсоединения.» (стр. 73).

Высказанные замечания не меняют основную положительную оценку данной работы. По результатам работы опубликованы 4 статьи (в рецензируемых научных изданиях из перечня, утвержденного Минобрнауки РФ, и индексируемых в наукометрических базах данных Web of Science, Scopus) и тезисы 3 докладов. Публикации и представление полученных результатов на научных конференциях в полном объеме раскрывают и передают содержание диссертационной работы. Её научный уровень позволяет сделать вывод о соответствии научной квалификации Филатова А. С. учёной степени кандидата химических наук.

Диссертация Филатова Александра Сергеевича на тему: «Азаметин-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

главный научный сотрудник Учреждения
Белорусского государственного университета
«Научно-исследовательский институт
физико-химических проблем»,
доктор химических наук,
академик НАН Беларуси

Ивашкевич О. А.

29.05.2023

