

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 специальности 1.4.3 - органическая химия

Диссертационное исследование Александра Сергеевича Филатова посвящено применению одного из классических инструментов органического синтеза, реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения (1,3-ДЦП), для получения сложных полициклических систем, совмещающих в своей структуре одновременно спироконденсированные и циклопропаконденсированные циклы. 1,3-ДЦП как стратегия синтеза пятичленных гетероциклов, несомненно, относится к одному из наиболее хорошо изученных разделов органической химии и, как и любая другая синтетическая стратегия, имеет свои сильные и слабые стороны. К последним можно отнести порой низкую регио- и/или стереоселективность образования цикла, что особенно часто наблюдается в реакциях моногетероатомных 1,3-диполей, таких, например, как азOMETин-илиды, с углерод-углеродными диполярофилами. В настоящей работе представлен материал, который не только во многом снижает некоторый пессимистический настрой по отношению к реакциям такого типа, но и убедительно, на изящных примерах, иллюстрирует то, что они, при соблюдении определенных структурных условий, могут работать очень эффективно и быть единственным и незаменимым способом получения многих гетерополициклических соединений. Представленное исследование сфокусировано на диполярофильной активности циклопропенов по отношению к серии азOMETин-илидов, в которых идный атом диполя входит в состав циклической 1,3-дикарбонильной системы. Получают/генерируют эти илиды обычным методом – конденсацией первичного или вторичного амина с соответствующим 1,2,3-трикарбонильным соединением. На первый взгляд может создаться впечатление, что исследование этих реакций не несет в себе ничего принципиально нового, поскольку использование циклопропенов в качестве диполярофилов, равно как и описанных в работе азOMETин-илидов в качестве 1,3-диполей – это хорошо известные в литературе факты, которые очень подробно описаны автором в литературном обзоре диссертации. На самом деле, ценность и одновременно новизна результатов работы в том, что диссертанту удалось найти для циклопропеновых синтетических блоков такие 1,3-диполярные реакционные партнеры, которые, с одной стороны позволяют в мягких условиях формировать совершенно уникальные спироновые структуры с циклопропаконденсированным циклом из доступных аминов и карбо- или гетероциклических поликетонов, а с другой – делать все это при высочайшем регио- и стереоконтроле. Кроме того, гетерополициклические соединения, которые получаются в описанных реакциях, содержат в своей структуре известные фармакологически значимые фрагменты и представляют несомненную ценность для медицинской химии. Все

перечисленные выше моменты не оставляет никаких сомнений в актуальности проведенных исследований и их практической значимости.

В первой главе диссертации проведен подробный анализ опубликованных работ по циклоприсоединениям азометин-илидов на основе нингидрина. Этот материал очень хорошо структурирован, понятно и лаконично написан. В таком же стиле написана и вторая, основная глава рукописи, посвященная обсуждению результатов исследования по синтезу циклопропансодержащих спирогетероциклов реакцией азометин-илидов с циклопропенами. Она подразделена на несколько общих разделов в соответствии с типами использованных илидов: илидов, генерированных из нингидрина и аминов, илидов, генерированных из аллоксана и аминов, и илида, генерированного из фиолетового Руэмана. Объединяет все эти 1,3-диполи вхождение идного атома в 1,3-дикарбонильную циклическую систему с высокой степенью стабилизации карбанионного центра. Отличаются же они либо строением этой 1,3-дикарбонильной части молекулы, либо характером замещения оиевой части 1,3-диполя. Первое, что сразу бросается в глаза при прочтении этой главы, – это тщательность проведенных экспериментов и очень широкий охват субстратов для тестирования в исследуемых реакциях. В рассмотрение были включены как стабильные, так и нестабильные азометин-илиды. Для этого автором были протестированы различные амины (первичные, вторичные, циклические, ациклические), необходимые для получения азометин-илидов. Были проведены их реакции с разнозамещенными симметричными и несимметричными циклопропенами. Большое впечатление произвели успешные эксперименты с нестабильными циклопропенами. Проведенные для всех типов исследуемых реакций квантово-химические расчеты, с одной стороны выявили схожесть электронно-орбитальных требований их протекания, а с другой, – дали основания автору высказать интересные предположения о некоторых обнаруженных закономерностях, например наблюдаемой *эндо*-стреоселективности циклоприсоединения.

Работа очень большая как по размеру самой рукописи, так и по объему представленного в ней конкретного экспериментального материала. Автором синтезировано более 100 новых соединений, причем все очень непростой структуры, при доказательстве строения которых, как правило, требовалось привлечение двумерной ЯМР спектроскопии.

В тексте диссертации практически нет опечаток. Вместе с тем, в некоторых местах автор использует не совсем ясные выражения типа «характер электронного распределения реакций ЦП» (стр. 73), «приводила к образованию классического (3+2)-циклоаддукта», «систематическое теоретическое исследование механизма» (стр. 94) или неудачные словосочетания типа «рационализировать региоселективность реакций» (стр. 73), «достаточно мало внимания» (стр. 88). Кроме того, D- и L-стереодескрипторы, которые довольно часто встречаются в тексте, следует писать некурсивно. Помимо этих мелких недочетов, по прочтении рукописи возникло несколько вопросов и замечаний.

1. Насколько правомерно утверждать в Заключение об орбитальном контроле циклоприсоединения к циклопропенам азометин-илида, генерированного из нингидрина и

L-пролина, если, как утверждается на стр. 76 главы 2, рассчитанные методом NBO распределение зарядов на реакционных центрах согласуются с наблюдаемой региоселективностью циклоприсоединения? Получается, что нет фактора, который единолично контролирует региоселективность присоединения.

2. Мне представляется преждевременным безоговорочный вывод в пункте 3 Заключения об образовании спиро[азиридин-2,2'-инден]-1',3'-диона в реакции нингидрина с саркозином. При отсутствии данных HRMS и двумерных ЯМР спектров представленные данные ^1H и ^{13}C ЯМР, полученные из смесового образца, оставляют кое-какие сомнения в правильности отнесении структуры продукта. В частности, вызывает удивление аномальный химический сдвиг сигнала метиленовых протонов (3.45 м.д.), смещенный более чем на 1 м.д. в слабое поле от ожидаемого значения, а также эквивалентность этих протонов.

3. Есть ли какие-нибудь объяснения тому, что 3-метоксикарбонилзамещенный циклопропен **1e** не реагирует с азометин-илидом, полученным из фиолетового Руэмана, тогда как 3-(диметилкарбамоил)- и 3-цианозамещенные аналоги **1h** и **1j** дают приемлемые выходы циклоаддуктов (схема 102)?

Перечисленные замечания никоим образом не снижают общего хорошего впечатления от работы. В целом диссертация представляет собой большое, целостное и качественно выполненное исследование. Все полученные результаты достоверны и отражены в 4 исследовательских статьях журналов *Journal of Organic Chemistry*, *Synthesis* и *Weilstein Journal of Organic Chemistry*. Основные выводы, сделанные из представленных данных, обоснованы и отражают научную новизну и практическую значимость проделанной работы.

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., доцент, профессор кафедры
органической химии

Института химии СПбГУ

Дата

16.05.2023



Новиков Михаил Сергеевич