

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 научной специальности 1.4.3 – органическая химия

Диссертация Агафоновой Анастасии Викторовны посвящена исследованиям в области химии 2*H*-азиринов, и притом в заметно более широком диапазоне проблем, чем это формально обозначено в названии работы. Поскольку 2*H*-азирины являются крайне напряженными циклическими имидами, неудивительно, что этот класс гетероциклов обладает высочайшей реакционной способностью, тем более, если его представители содержат дополнительные активные группы в составе молекулы. Меня, например, до сих пор не покидает некоторое удивление тому, что 2*H*-азирины вообще стабильны, хотя бы и при определенных структурных ограничениях, но отнюдь не удивляет то, что в их химии имеется еще немало белых пятен.

Исследованию некоторых нерешенных вопросов в области химии 2*H*-азиринов и посвящена рецензируемая работа. Она имеет традиционное построение, включая в себя некоторые формальные вводные моменты, обзор литературы, посвященный методам получения этого класса соединений, обсуждение собственных результатов, экспериментальную часть и выводы.

Обзор литературы написан качественно и дает прекрасное представление о методах конструирования азиринового цикла, которые, может быть за исключением перегруппировки Небера, являются не слишком простыми. Однако, имея в виду почти очевидный синтетический потенциал азиринов, затраты на их получение можно считать оправданными, имея в виду хотя бы тот объем публикаций, в том числе и самых недавних, которые посвящены данной теме.

Ключевыми объектами собственных исследований соискателя являются, по сути дела, производные 3-арил-2-бром-2*H*-азиринов-2-карбоновых кислот, поскольку аналоги с другими галогенами получены из этих бромидов. Для этих галогеназиринов исследованы реакции с широким кругом O- и N-нуклеофилов, которые протекают с виду как обычное нуклеофильное замещение (равно как и упомянутый обмен галоген-галоген). Так реагируют карбоксилаты, еноляты и другие O-нуклеофилы, а также различные азолы (N-нуклеофилы) с подходящим диапазоном величины pK_a . Получено великое множество продуктов такого замещения с использованием коммерчески доступных нуклеофильных соединений, выявлены границы применимости реакций, а также обнаружены некоторые аномалии (например, в случае пиразола). Эти реакции открывают простой путь к азиринам с соответствующим «новым» заместителем, доступность которых в сущности всецело определяется доступностью исходных галогеназиринов. Некоторые особенности этих превращений, как отмеченные предшественниками, так и найденные автором, указывают на необычный механизм их протекания, который с учетом имеющихся фактов представляется как двухстадийный $S_N2'-S_N2'$ -каскад. По мнению автора, окончательный вердикт в пользу этой версии вносят DFT-расчеты.

При попытке реализации реакции Стилле с участием метил 2-бром-3-(4-бромфенил)-2*H*-азиринов-2-карбоксилата и 2-(трибутилстаннил)пиридина автором найдена новая некаталитическая реакция замещения атома брома при алифатическом углероде на 2-пиридинильный фрагмент. И хотя формально продукт этой реакции аналогичен по структуре продуктам упомянутого выше нуклеофильного замещения, ясно с самого начала, что это превращение протекает совершенно иначе. Распространение этой реакции на другие станнилазины и их аналоги с целью установления границ применимости процесса показало, что он реализуем только для 2-станнилпиридинов и 2-(трибутилстаннил)тиазола и притом

крайне чувствителен к пространственным помехам заместителя в положении 6 пиридинового цикла. И хотя эти ограничения являются значительными, даже с их учетом найденная реакция представляет заметный синтетический интерес, поскольку открывает путь к соединениям, трудно доступным иными путями. Механизм ее постулирован исключительно на основании DFT-расчетов.

Наконец, попытка дальнейшей трансформации полученных выше производных 3-арил-2-ацилокси-2*H*-азирин-2-карбоновых кислот действием трибутилстаннана в присутствии свободнорадикальных инициаторов привела, также неожиданно, к получению 5-гидрокси-6*H*-1,3-оксазин-6-онов, либо метил 4-фенилоксазол-5-карбоксилатов, либо их смеси в зависимости от структуры исходного азирина. В оптимальных условиях реакция требует использования не вполне обычного инициатора (1,1'-азобис(циклогексанкарбонитрила)), имеет свои ограничения касательно природы ацильной группы и может сопровождаться побочными процессами вроде восстановительного дегалогенирования, тем не менее, для большого числа примеров, где она протекает успешно, представляет несомненный препаративный интерес. Экспериментальные данные, пригодные для рационализации механизма указанных превращений, отсутствуют, а соответствующие предположения сделаны опять-таки на основании DFT-расчетов. Формально этот раздел выходит за рамки темы диссертации, но органически связан с предыдущими разделами и совершенно уместен.

По моему мнению, работа Агафоновой Анастасии Викторовны производит весьма благоприятное впечатление. Хотя в названии работы на первом месте стоят механистические аспекты, с точки зрения синтетика важнейшей выглядит как раз препаративная часть. В ней предложены и реализованы весьма простые и эффективные процедуры, следуя которым синтезировано очень много соединений, что безусловно позволяет считать их пригодными и для комбинаторной химии. Все эти процедуры, равно как и свойства полученных продуктов, грамотно описаны. Экспериментов, нацеленных на выяснение деталей механизма, немного, и это определено связано со сложностью этих механизмов в большинстве случаев, поэтому использование DFT-расчетов в их трактовке можно даже считать вынужденной мерой. Поскольку результаты работы опубликованы в 4 статьях солидных журналов, сам этот факт свидетельствует как минимум о правдоподобности расчетов (в которых оппонент, к сожалению, не считает себя специалистом).

В настоящей работе выполнены необходимые формальные требования, предъявляемые к диссертациям, и касающиеся актуальности темы, научной новизны и практической значимости, а также возможных перспектив дальнейшего использования, сформулированы во введении и не требуют повторения здесь. Сделанные выводы достоверны, хотя выглядят несколько излишне детализированными в части, относящейся к механизмам.

Диссертация Агафоновой Анастасии Викторовны не имеет принципиальных недостатков. Возникшие по ее прочтении вопросы и обнаруженные недостатки никоим образом не разрушают общего благоприятного впечатления о ней. К числу дискуссионных моментов можно отнести следующие.

1. На рис. 5 представлен предполагаемый механизм реакции азирина **1a** с 2-(триметилстаннил)пиридином, который стартует с их предварительной координации через слабую водородную связь между атомом Н⁵ пиридина и карбонильным кислородом азирина. Понятно, что речь идет об упрощенной модели, однако в эксперименте реакция успешно протекает и в случае станнанов **6f,g** с занятым положением 5. По всей видимости, эта предварительная координация не является обязательной.
2. Не вполне ясно, за счет чего достигаются столь высокие выходы хлор- и иодазиринов в реакциях «halex»-обмена при синтезе соединений **1c,d** и использовании небольших избытков галогенид-ионов.

3. В исследовании механизмов алифатического нуклеофильного замещения краеугольным камнем является стереохимия. Декларируемый автором $S_N2'-S_N2'$ -каскад как будто не подразумевает участия ахиральных интермедиатов. В связи с этим вопрос конфигурации продуктов представляется важным, а путь к получению соответствующей информации лежит через использование оптически активных галогеназиринов типа соединений **185**. Синтез их непрост, поэтому это исследование может показаться сверхзадачей рассматриваться скорее как пожелание.

4. В общей методике синтеза 1,3-оксазин-6-онов и оксазолов использованы смеси, содержащие бензол (а то и чистый бензол) в качестве элюентов. Неужели он настолько незаменим, чтобы подвергать себя и окружающих его воздействию в столь рутинной процедуре?

Встречаются и более мелкие огрехи, из которых замечены следующие.

1. На схеме 6 обзора литературы встречается формулировка «...могут использоваться и более слабые, чем перечисленные выше (очевидно имеется в виду триэтиламин), основания такие, как K_2CO_3 ...», что звучит странно.
2. Схемы 8 и 9 обзора литературы содержат стереохимические изъяны.
3. Название «станнилизохинолин» соединения **60** (С. 65) неверно.
4. Азириномицин (CAS 31772-89-1) имеет иную структуру, чем приведенная для соединения **118**.

Работа написана хорошим языком, но, к сожалению, встречаются и вполне стереотипные жаргоны, к примеру, «литобзор» или «... кислый фенол».

Указанные замечания и пожелания носят частный характер и не снижают общего благоприятного впечатления от работы.

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 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,
доцент кафедры органической химии
Института химии СПбГУ



Соколов Виктор Владимирович

Дата 12.05.2023