

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

2Н-Азирины, несмотря на некоторую экзотичность, являются удобными прекурсорами в синтезе разнообразных гетероциклических соединений. В последние годы химия азиринов развивается особенно интенсивно. Это связано, прежде всего, с новыми типами химических превращений с участием данных соединений, которые были открыты и изучены не так давно, например: светоиндуцированные реакции, каталитические процессы и проч. Исследования в данной области позволили разработать новые подходы к получению гетероциклов (азолов, азинов), содержащих функциональные заместители. Некоторые из таких соединений получить другими методами очень сложно или не представляется возможным вовсе. В последние годы также было показано, что азирины сами проявляют некоторые виды биологической активности, и их самих можно рассматривать в качестве перспективных объектов для медицинской химии. Отмечу, что химия азиринов является традиционным предметом исследований научной школы кафедры органической химии Института химии СПбГУ. Достижения этой школы признаны во всем мире.

Целью диссертационного исследования Агафоновой Анастасии Викторовны являлась разработка методов синтеза функциональных азиринов путем замещения галогена в производных 2-галоген-2Н-азиринов-2-карбоновых кислот. Автор при широкой выборке нуклеофилов различного типа и исходных азириновых субстратов показала возможности такого метода структурной модификации азириновой системы, исследовала механизмы химических превращений экспериментальными и теоретическими методами. Учитывая отмеченное выше, считаю, что работа Агафоновой А.В. выполнена на актуальную тему и содержит новые научные результаты и положения.

Диссертация содержит подробный литературный обзор по химии азиринов. Обзор грамотно структурирован, содержит подробную информацию по теме исследования и завершается заключениями, которые легли в основу формулировки цели и задач работы. Полагаю, что данный литературный обзор может быть интересен широкому кругу химиков-

органиков. В целом хотелось бы отдельно отметить грамотную работу соискателя с литературными источниками везде по тексту диссертации.

В экспериментальной части автор весьма подробно описала препаративные методики синтеза целевых гетероциклических соединений, а также привела результаты физико-химических исследований, выполненных на современном уровне. Аналитические данные проработаны тщательно. Для доказательства строения и состава полученных новых соединений соискатель использовала комплекс современных физико-химических методов анализа, включая одномерную и двумерную ЯМР-спектроскопию на ядрах ^1H , ^{13}C , масс-спектрометрию высокого разрешения, рентгеноструктурный анализ.

В разделе Обсуждение результатов показан огромный объем проделанной работы. Рассмотрено очень много различных типов и классов соединений. Автор показала, что реакции SN_2' замещения атома галогена в производных 2-галоген-2Н-азирин-2-карбоновой кислоты, реализуются под действием разнообразных О- и N-нуклеофилов. Большая выборка объектов подтверждает применимость, предлагаемых автором методов, к реакциям с различными органическими субстратами. В ходе выполнения работы была синтезирована серия из 30 разнообразно замещенных азириновых субстратов. Также автор изучила влияние природы галогена, выступающего в качестве уходящей группы, на ход замещения. В качестве галогенов использованы F, Cl, Br, I. Кроме того, тестировались азирины, содержащие при атоме C3 различные арильные, гетарильные, алкенильные и алкильные заместители. Дополнительно изучали реакции со сложными эфирами, амидами и тиоэфирами. В качестве нуклеофилов, вступающих в замещение галогенов, были выбраны карбоновые кислоты, енолы, спирты, аннелированные и неаннелированные азолы, оловоорганические кремнийорганические и цинкорганические производные пиридинов, оловоорганические производные тиазола, хинолина и бензоксазола. Автор в ходе исследования много внимания уделила обсуждению механизмов рассматриваемых реакций. С использованием методов квантовой химии были рассчитаны энергетические профили предполагаемых модельных процессов. Многие из обсуждаемых реакций носят многостадийный характер и, кроме того, являются параллельными. Это существенно осложняет интерпретацию полученных данных. Кроме того, Анастасия Викторовна в ходе выполнении работы столкнулась с некоторыми необычными реакциями, приводящими к сложным смесям продуктов (например, реакция азина с пиразолом). Отмечу, что соискатель достойно справилась с поставленными целями и предложила обоснованные механизмы изученных

реакций практически в каждом разделе для различных типов нуклеофилов. Данные механизмы, по-видимому, носят обобщающий характер.

Принципиальных замечаний по работе у меня нет. Тем не менее, хотелось бы отметить следующие критические комментарии:

1. Мне представляется, что «высокофункционализованные» или «высокоэкзергонические» (несколько раз в тексте), следует писать слитно, т.к. это сложные прилагательные.

2. У нескольких рисунков и таблиц, приведенных в тексте, есть номера, но отсутствуют названия, что осложняет восприятие графического и табличного материала отдельно от основного текста.

3. В Экспериментальной части в спектрах нет отнесения сигналов. Для некоторых соединений сделать это может быть затруднительно.

4. Автор разделяет реакции с солями карбоновых кислот и самими карбоновыми кислотами. Однако в последнем случае в реакции используется триэтиламин, который в указанных условиях должен ионизовывать карбоновые кислоты и, следовательно, в реакцию также будут вступать соли.

5. При исследовании реакции азирина 1a с пиразолом, приводящей к образованию необычной смеси продуктов, автор для оценки возможности ионизации азота использовала триэтиламин. Очевидно, что основности триэтиламина для ионизации пиразола недостаточно. Здесь корректно было бы использовать более сильные основания.

6. Структура цис- и транс-изомеров интермедиата D (схема 84), включающая одновременно два положительных заряда и один отрицательный, представляется маловероятной. Логично предположить, что протон с одного из пиразолиевых фрагментов должен быстро переходить на атом азота азиринового цикла. Кроме того, не следует исключать и возможность межмолекулярных процессов.

Отмечу, еще раз, что данные замечания не носят принципиальный характер. В целом, хочу отметить, что диссертационное исследование Агафоновой Анастасии Викторовны выполнено на высоком научном уровне. В данной работе содержится решение научной задачи, имеющей существенное значение для развития химии азотсодержащих гетероциклов и химии азиринов, в частности. Экспериментальные и теоретические результаты исследования надежно обоснованы и подтверждены. Объем проделанной работы впечатляет. Материалы прошли апробацию на 2 научных конференциях. Основное содержание диссертационного исследования изложено в 4 статьях в высокорейтинговых журналах, индексируемых библиографическими базами Scopus и Web of Science.

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 научной специальности 1.4.3. Органическая химия. Нарушения пунктов 9 и 11 указанного Порядка в диссертации не установлены.

Член диссертационного совета

Трифонов Ростислав Евгеньевич

доктор химических наук, специальность 1.4.3. Органическая химия;

профессор

профессор кафедры химии и технологии органических соединений азота
Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения
высшего профессионального образования «Санкт-Петербургский
государственный технологический институт (технический университет)»,
СПбГТИ(ТУ)

Трифонов Р.Е.

16.05.2023

Подпись *Трифонов Р.Е.*
Начальник *Трифонов Р.Е.* Удостоверение



Трифонов Р.Е.