

ОТЗЫВ

председателя диссертационного совета на диссертацию Агафоновой Анастасии Викторовны на тему: «Механистические и синтетические аспекты нуклеофильного замещения при азириновом кольце», представленную на соискание ученой степени кандидата наук по научной специальности 1.4.3. Органическая химия

2*H*-Азирины являются важными «строительными блоками» в органической химии. С помощью их химических превращений можно синтезировать разнообразные азотсодержащие функционализированные вещества, различные гетероциклические производные и др. соединения, многие из которых применяются в качестве биологически активных препаратов и др. практически значимых веществ и материалов. Поэтому синтез новых представителей класса 2*H*-азиринов и исследование их химических свойств представляют собой актуальные задачи современной органической химии.

Главной целью диссертационной работы Агафоновой А.В. явилась разработка методов синтеза азириновых производных на основе нуклеофильного замещения галогена в сложных эфирах, тиоэфирах и амидах 2-галоген-2*H*-азирин-2-карбоновых кислот.

В литературном обзоре диссертации подробно рассмотрены вопросы построения 2*H*-азиринового кольца. Проанализированы литературные источники по методам формирования азиринового цикла путем перегруппировки *O*-производных оксимов (реакция Небера), термического или фотохимического разложения сопряженных алкенилазидов, окислительной циклизации енаминов и с помощью др. трансформаций. В отдельном разделе представлены методы синтеза 2-галогензамещенных 2*H*-азиринов, главным образом, основанные на выше перечисленных превращениях, заканчивающихся построением азириновой системы. В результате анализа литературных данных автор диссертации делает обоснованный вывод о перспективности синтеза новых азириновых производных на базе превращений 2-галоген-2*H*-азиринов, уже имеющих азириновый цикл в структуре.

Основное направление диссертационной работы Агафоновой А.В. – изучение реакций производных 2-галоген-2*H*-азирин-2-карбоновых кислот с различными *O*- и *N*-центрированными нуклеофилами. Сначала автор диссертации синтезировала серию 2-галогеназиринов, содержащие разнообразные галогены и заместители в своих структурах. Следует особо отметить, что для расширения круга галогензамещенных исходных субстратов Агафоновой А.В. уже на этом предварительном этапе работы использовала реакцию нуклеофильного замещения атома брома в азириновом цикле на др. галогены (фтор, хлор и иод).

Далее в первой части работы Агафоновой А.В. было установлено, что реакции сложных эфиров 2-галоген-2*H*-азирин-2-карбоновых кислот с карбоновыми кислотами, енолами или фенолами в присутствии триэтиламина приводят к продуктам нуклеофильного замещения галогена на соответствующую *O*-нуклеофильную группу. На основании квантово-химических расчетов автор диссертации постулирует, что данные реакции протекают как двойное нуклеофильное замещение S_N2' - S_N2' .

Вторая часть диссертации посвящена изучению реакций производных 2-галоген-2*H*-азиринов-2-карбоновых кислот с азотистыми нуклеофилами – NH-азолами рядов бензотриазола, тетразола, триазола, имидазола, пиррола, индола и др., приводящих к соответствующим 2-азириллазиринам с высокими выходами. Реакция также протекает по каскадному механизму S_N2'-S_N2'.

В третьей части работы Агафоновой А.В. разработан элегантный метод синтеза 2-(2-пиридил)замещенных азиринов путем взаимодействия 2-галогеназиринов с 2-(трибутилстаннил)пиридинами в толуоле при 90°C. Кроме 2-пиридилных заместителей, таким же способом можно ввести в азириновый цикл 2-тиазолильную группу. Однако, реакция имеет некоторые ограничения: не удалось ввести 3- и 4-пиридиновые, 2-хинолиновую и 2-бензоксазольную группы. Автор диссертации объясняет это как стерическими факторами, так и на основе предлагаемого механизма реакции S_N2'-типа.

В заключительной части работы Агафоновой А.В. продемонстрирован синтетический потенциал синтезированных на первом этапе работы сложноэфирных производных азиринов. Найдено, что реакции этих веществ в условиях свободно радикальных превращений под действием трибутилстаннана и инициаторов AIBN или ACHN приводят к формированию производных 1,3-оксазин-6-она и оксазола. Данная реакция является новым не известным ранее синтетически значимым превращением азиринов в др. гетероциклические структуры.

Таким образом, в результате выполненного исследования Агафоновой А.В. разработаны новые методы синтеза соединений азиринового ряда на базе процессов нуклеофильного замещения с участием производных 2-галоген-2*H*-азиринов-2-карбоновых кислот. На основе последующих свободно радикальных реакций продуктов нуклеофильного замещения открыты новые способы синтеза 1,3-оксазин-6-онов и оксазолов. Для всех исследуемых реакций проведен широкий скрининг влияния структуры (свойств заместителей) реагирующих субстратов и условий проведения реакций на выходы целевых продуктов. Путем квантово-химических расчетов методом теории функционала плотности предложены обоснованные маршруты превращения исходных веществ в конечные продукты реакций. Обнаружено, что во многих случаях исследуемые реакции протекают весьма не тривиально, по необычным механизмам.

По работе имеются следующие замечания и вопросы.

1. Проводила ли автор диссертации реакции нуклеофильного замещения 2-галогеназиринов с такими «простыми» азотистыми нуклеофилами, как первичные или вторичные амины? Возможно в этих случаях удалось бы зафиксировать промежуточные продукты присоединения аминов по двойной связи углерод-азот, что помогло бы подтвердить выдвигаемые предположения о механизме реакции.

2. Пыталась ли автор диссертации осуществить радикальные реакции за короткое время в условиях не полной конверсии исходного азирина, чтобы зафиксировать какие-либо промежуточные соединения, например, структуры T или W представленные на схеме 95 на стр. 78 диссертации? Это также могло помочь в установлении механизма этой сложной реакции.

Сделанные замечания ни в коей мере не умаляют достоинства этой актуальной и очень большой по объему диссертации выполненной на высоком научном уровне.

Диссертация Агафоновой Анастасии Викторовны на тему: «Механистические и синтетические аспекты нуклеофильного замещения при азириновом кольце» 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 диссертациине установлены.

Председатель диссертационного совета,
доктор химических наук, профессор,
профессор кафедры органической химии
Института химии СПбГУ



Васильев Александр Викторович

10.05.2023