

## ОТЗЫВ

председателя диссертационного совета на диссертацию Филатова Александра Сергеевича на тему: «Азометин-илиды на основе 1,2,3-трикарбонильных соединений в реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения с циклопропенами», представленную на соискание ученой степени кандидата наук по научной специальности 1.4.3. Органическая химия

Синтез и поиск новых эффективных лекарственных препаратов является важной задачей для органической химии, медицины и биологии. Большая часть лекарств и биологически активных веществ имеет в своей структуре тот или иной гетероциклический фрагмент. Особое место среди этих соединений занимают производные пирролидинового ряда, содержащие насыщенный пятичленный цикл с одним атомом азота. Такие производные встречаются в структурах природных алкалоидов, кроме того, существует целый ряд синтетических лекарственных препаратов на основе пирролидина. В частности, для 3-азабицикло[3.1.0]гексанов, содержащих сочлененные пирролидиновый и циклопропановый фрагменты, обнаружены различные виды биологической активности. В связи с этим, развитие методов синтеза 3-азабицикло[3.1.0]гексановых структур является актуальной задачей органической химии.

Поэтому, главной целью диссертационной работы Филатова А.С. явилась разработка нового метода синтеза 3-азабицикло[3.1.0]гексанов путем 1,3-диполярного циклоприсоединения азометин-илидов к циклопропенам.

В литературном обзоре диссертации подробно проанализированы имеющиеся сведения по 1,3-диполярному циклоприсоединению азометин-илидов, генерируемых из нингидрина, с разнообразными диполярофилами: алкенами, алленами, алкинами. Показано, что такие взаимодействия приводят к получению не только соединений ряда пирролидина, но и др. гетероциклам, имеющим спирофрагменты в своей структуре.

На основе анализа литературных данных автор диссертации делает обоснованный вывод о высокой синтетической ценности 1,3-диполей на основе азометин-илидов из нингидрина (1,2,3-трикарбонильное производное), которые реагируют с неопределенными субстратами с высокой степенью регио- и стереоселективности. Однако, реакции таких диполей с циклопропенами практически не исследовали до настоящего времени.

В связи с этим, основное направление диссертационной работы Филатова А.С. – изучение взаимодействий генерируемых из 1,2,3-трикарбонильных соединений азометин-илидов с циклопропеновыми диполярофилами.

В первой части своей работы Филатов А.С. синтезировал большую группу циклопропенов, содержащих различные заместители. Основная часть диссертации посвящена исследованию реакций циклопропенов с азометин-илидами, генерируемыми при взаимодействии 1,2,3-трикарбонильных соединений – нингидрина и аллоксана – с различными  $\alpha$ -аминокислотами. Данные реакции приводят к получению спирособъединений, содержащих азабицикло[3.1.0]гексановый фрагмент. Осуществлена оптимизация условий реакций для достижения максимальных выходов целевых

продуктов. Проведены квантово-химические расчеты энергетических, электронных, орбитальных и др. характеристик реагирующих субстратов, а также энергетических профилей реакций. Это позволило выдвинуть обоснованные предположения о механизмах протекаемых реакций и объяснить стереохимию образующихся продуктов реакций.

Строение всех синтезированных соединений надежно установлено методами ЯМР, масс-спектрометрии и РСА.

Таким образом, главное достижение диссертационного исследования Филатова А.С. представляет собой разработку нового способа синтеза соединений, содержащих 3-азабицикло[3.1.0]гексановую структуру в составе сложных спиро-карбоциклов. Полученные соединения имеют большое значение для медицины и биологии в свете создания новых эффективных биологически активных препаратов.

По работе имеются следующие вопросы и замечания.

1. Для описания целевых веществ автор диссертации использует название «3-азабицикло[3.1.0]гексаны». Однако, следует отметить, что в результате получают более сложные спиро- и конденсированные с др. карбоциклами структуры. Поэтому, корректнее было бы называть целевые соединения, как содержащие фрагмент 3-азабицикло[3.1.0]гексана.

2. Насколько правомерно привлекать к оценке реакционной способности азометин-илидов индекс электрофильности  $\omega$ , рассчитанный теоретически? Если исследуемый процесс 1,3-диполярного присоединения является согласованным, то корреляция электрофильных характеристик азометин-илидов с их реакционной способностью может и не проявляться. Тем более, что автор диссертации постулирует одностадийный механизм реакции на основе квантово-химических расчетов.

3. В чем смысл использования теоретически вычисленных параметров химического потенциала  $\mu$  и химической жесткости  $\eta$ . Автор диссертации приводит соответствующие значения для циклопропенов и азометин-илидов, но не обсуждает это для объяснения реакционной способности или закономерностей протекания реакций.

4. В экспериментальной части диссертации следовало бы привести методики синтеза и свойства полученных циклопропенов, не смотря на то, что получение этих соединений уже описано в литературе.

Сделанные замечания ни в коей мере не снижают главные достоинства этой актуальной и объемной диссертационной работы выполненной на современном научном уровне.

Диссертация Филатова Александра Сергеевича на тему: «Азотин-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 наук по научной специальности 1.4.3. Органическая химия. Нарушения пунктов 9 и 11 указанного Порядка в диссертации не установлены.

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



*Васильев Александр Викторович*

31.05.2023