

ОТЗЫВ

члена диссертационного совета на диссертацию Дарьина Дмитрия Викторовича на тему:

«Новая стратегия синтеза конденсированных азагетероциклов, основанная на взаимодействии геминальных ендиаминов с ароматическими диэлектрофилами», представленную на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности

02.00.03 – органическая химия

Диссертационная работа Дарьина Дмитрия Викторовича представляет собой экспериментальное исследование, выполненное в русле одного из актуальнейших направлений органической химии – создание новых селективных методов формирования полициклических каркасов с заданной функциональностью.

Идея, которая легла в основу этой работы, проста и понятна. Введение акцепторного заместителя в β -положение гем-этендиамина превращает его из N,N-бинуклеофила в достаточно активный C,N-бинуклеофил, и склонность этих соединений к формированию в гетероциклизациях прочной углерод-углеродной связи можно попытаться использовать по отношению к таким «неблагоприятным» для аннелирования субстратам, как арены и гетероарены. Эти идею автор диссертации и реализовал в полном объеме.

Значимость замысла работы и актуальность результатов выполненного исследования несомненны и обусловлены, в первую очередь, интересом к структуре и свойствам необычных целевых соединений, перспективных для осуществления поиска эффективных синтетических лекарственных средств. Автором получен обширный экспериментальный материал, который позволяет с уверенностью утверждать, что в арсенале синтетической органической химии появилась новая стратегия формирования ряда орто- и орто- и пери-конденсированных азотистых гетероциклов. Это направление я бы сформулировал так: «гем-Этендиамины как реагенты для аннелирования 5- и 6-членных аза- и диазациклов к ароматическим и гетероароматическим субстратам».

Диссертация изложена на 345 страницах и состоит из трех глав, списка литературы, насчитывающего 427 ссылок, и приложения с данными РСА и спектрами ЯМР. Представленный литературный обзор, состоящий из большого раздела об использовании ендиаминов в синтезе азотистых гетероциклов и раздела поменьше по синтезу орто- и пери-конденсированных азотсодержащих систем, в целом дает адекватное представление о состоянии затрагиваемой в работе тематики на момент начала работы над диссертацией, а также в настоящий период. При чтении первой части литобзора создается устойчивое ощущение, что, несмотря на обилие публикаций по использованию геминальных

ендиаминов как потенциальных C,N- и N,N-бинуклеофилов, вопросов по их реакционной способности остается больше вопросов, чем ответов. В частности, не совсем ясной остается зависимость результата их реакций с диэлектрофилами от кислотности среды и природы растворителя, хотя очевидно, что эти параметры оказывают влияние на региоселективность этих процессов. Тем интересней было читать последующую главу диссертации, в которой эти непростые вопросы отчасти проясняются.

Выполненное экспериментальное исследование включает три тесно связанных между собой направления, каждое из которых нацелено на конструирование своего круга азаполициклических систем: *ортво*-конденсированных 5,6-систем, *ортво*-конденсированных 6,6-систем и *ортво*- и *пери*-конденсированных азаполициклов. Детали этих исследований подробно изложены во второй и третьей главах диссертации. К важным достижениям автора относится выявление тех оптимальных условий для большого круга реакций, которые обеспечили гладкое протекание процессов аннелирования всех трех типов систем.

Новизна этого исследования заключается, с одной стороны, в создании новой стратегии аннелирования азациклов к ароматическим системам, позволяющей, в том числе конструировать полициклины в режиме тандемной циклизации, а, с другой – в синтезе соединений с совершенно новыми *ортво*- и *пери*-конденсированными каркасами.

В реакциях с биэлектрофильными аренами и гетаренами автором был протестирован вполне репрезентативный набор этендиаминов, а также этенмоноаминов, что было особо полезно в плане иллюстрации всей уникальности именно ендиаминовых синтетических блоков. Нельзя также не отметить очень приличный охват протестированных ароматических биэлектрофилов, различающихся по природе ароматического цикла, функциональным группам и их взаимному расположению, и которые, как оказалось, все с успехом можно вовлекать в реакции аннелирования этендиаминами. Гибкость разработанного подхода была изящно продемонстрирована автором успешной реализацией синтетической последовательности «*ортво*-аннелирование пиридинового цикла енамином/*ортво*- и *пери*-аннелирование пиридинового цикла ендиамином» при построении 1,2,4,7-тетразафеналеновой системы. В работе синтезировано порядка 130 только целевых продуктов аннелирования, не считая многочисленных ациклических интермедиатов этих реакций, которые тоже практически все являются новыми соединениями. Использование новой ендиаминной стратегии аннелирования к гетероароматическим субстратам, позволило автору получить ряд соединений с пятью новыми азотсодержащими полициклическими каркасами: двумя трициклическими (1,2,6,7-тетраазафеналена и 1,2,4,7-тетразафеналена), одним тетрациклическим (1,2,6,7-тетраазабензо[*d*]антрацена) и двумя пентациклическими (1,2,6,7-тетраазабензо[*de*]тет-

рацена и 5,7,12,13-тетраазабензо[*de*]цикlopента[*a*]антрацена. Структуры полученных соединений убедительно доказаны с использованием стандартного набора физико-химических методов, а также методов рентгеноструктурного анализа и нерутинных методов ЯМР спектроскопии. Сделанные из работы выводы достаточно обоснованы и вполне адекватно отражают новизну и практическую значимость полученных результатов.

Тем не менее, по тексту представленной диссертации есть ряд замечаний и вопросов. В тексте встречаются досадные опечатки, в частности, ошибки в структурах **45g** (схема 69, стр. 102), **72a,b,k** (схема 98 стр. 131), а также сбой в нумерации (или просто неудачная нумерация) соединений на схеме 132 (номер **95** не соответствует структурам с номерами **95** на схемах 137-139). Довольно часто встречаются ошибки в слове ‘соответствующий’ (стр. 19, 25, 28). В тексте встречаются не очень удачные термины, например, производные бензола лучше называть аренами, а не бензолами (‘...реакции бензола **19a** с...’, стр. 163), пиридин не стоит включать в класс азинов (например, вывод 2, стр. 177), а добавка ‘двойная’ в термине ‘двойная тандемная циклизация’ явно лишняя, поскольку просто ‘тандемная циклизация’, уже подразумевает образование двух циклов. Довольно небрежно сформулированы заголовки некоторых разделов в главе 3. В частности, одни и те же процессы называют в заголовках то реакциями, то взаимодействиями, то реакциями ендиаминов с аренами, то наоборот, аренов с ендиаминами (например, разделы 2.4.1.2 и 2.4.1.3). В исследуемых биэлектрофильных субстратах ароматическое кольцо – это ключевой структурный фрагмент. Поэтому то в заголовках соответствующих разделов логичнее писать реакции ендиаминов не с альдегидами, эфирами, нитрилами и т.п. (эти реакции уже были описаны в литературном обзоре), а с арен- и гетаренкарбальдегидами, арен- и гетаренкарбоксилатами, и т.д.

Тестовые реакции с мофолином, описанные на странице стр. 102, представляются не вполне корректными, поскольку тестирование проводилось на N-нуклеофиле, тогда как их целью было выявление относительной активности реакционных центров по отношению к C-нуклеофилам. При такой смене донорного центра в реагенте относительная реакционная способность различных электрофильных центров может оказаться обратной.

В результате ознакомления с результатами работы и сформулированными выводами возникли следующие вопросы:

1. Известно, что 4,6-дихлорпиrimидин-5-карбальдегид реагирует с аллилмагний хлоридом исключительно карбонильной группой (*Org. Lett.* 2014, 16, 4972). В связи с этим, насколько правомерным в первом выводе работы является обобщение, констатирующее то, что “более нуклеофильным центром оказывается β -углеродный атом ендиамина, а его аминогруппы вступают в реакции во вторую очередь”? Есть ли этому какие-либо

дополнительные экспериментальные подтверждения в отношении реакций с участием формил- и ацетилзамещенных аренов? Может на эти субстраты не стоит распространять этот вывод?

2. Поскольку электроноакцепторные *гем*-этендиамины являются, с одной стороны, азотистыми основаниями, а с другой – азотистыми аналогами 1,3-дикарбонильных соединений, в принципе, не исключена возможность протекания исследуемых реакций через еноляты, нуклеофильность которых должна быть на порядки выше, чем самих ендиаминов. Есть ли какие-нибудь экспериментальные данные, позволяющие исключить такую возможность? Способны ли такие электронодефицитные ендиамины вступать в самоконденсацию в основной среде?

3. Как объяснить существенное различие в региоселективности протекания tandemной циклизации субстратов 94a,b, с одной стороны (схема 137, стр. 155), и 94d – с другой? Ведь реакционные центры в анионном интермедиате А (схема 142), из которого получаются либо продукты замещения галогена, либо водорода, в обоих случаях одни и те же.

Перечисленные замечания не снижают общего хорошего впечатления от работы. В целом диссертация является логичным и добротно выполненным исследованием. Все полученные результаты достоверны, и отражены в 22 статьях отечественных и зарубежных периодических изданий, а также доложены на 12 всероссийских и международных конференциях. Сделанные из результатов исследования выводы вполне обоснованы и отражают высокую научную и практическую значимость проделанной работы.

Диссертация Дарьина Дмитрия Викторовича на тему: «Новая стратегия синтеза конденсированных азагетероциклов, основанная на взаимодействии геминальных ендиаминов с ароматическими диэлектрофилами» соответствует основным требованиям, установленным Приказом от 01.09.2016 № 6821/1 «О порядке присуждения ученых степеней в Санкт-Петербургском государственном университете», соискатель Даргин Дмитрий Викторович заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Член диссертационного совета

Д.х.н, доцент, профессор

Новиков М. С.

Дата 16.10.2017