

Отзыв

официального оппонента на диссертационную работу

Филипповой Анны Николаевны

«МЕТАЛЛОКАТАЛИЗИРУЕМЫЕ ТРАНСФОРМАЦИИ АЛЛЕНОВ В СИНТЕЗЕ ТРИФТОРМЕТИЛСОДЕРЖАЩИХ α -АМИНОКИСЛОТ И ИХ ФОСФОРНЫХ АНАЛОГОВ»,

представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук

по специальности

1.4.3 – Органическая химия

В настоящее время трансформации функционально замещенных алленов в условиях металлокомплексного катализа активно исследуются для синтеза различных карбо- и гетероциклических молекул. Привлекательность данного подхода связана с высокой и разнообразной реакционной способностью алленового фрагмента и возможностями использования данных процессов для получения биологически активных соединений и материалов с использованием современных синтетических стратегий. С другой стороны, значителен интерес исследователей к α -аминокислотам, у которых в α или β -положениях находится атом фтора или фторсодержащий заместитель. Это обусловлено способностью таких соединений блокировать активность ряда важных ферментов, что проявляется в их разнообразной биологической активности. Так, α -аминокислоты, содержащие фторметильную группу в α -положении, могут действовать как необратимые ингибиторы пиридоксальфосфатзависимых ферментов. Одним из хорошо изученных примеров является *D,L*- α -дифторметилорнитин (эфлорнитин), биологическая активность которого связана с селективным ингибированием орнитиндекарбоксилазы; этот препарат используется в медицинской практике для лечения африканской сонной болезни и нескольких разновидностей пневмоний. Ранее проведенные исследования алленилсодержащих аминокислот были направлены на их использование в синтезе циклических производных с использованием внутримолекулярных каталитических превращений. Дальнейшее развитие и совершенствование данного подхода в части поиска более эффективных и универсальных каталитических систем, поиска закономерностей в связи со строением исходных непредельных аминокислот является важной задачей; кроме того, большой интерес вызывает использование в данных процессах фторпроизводных алленилсодержащих аминокислот и их фосфорных аналогов. Все эти данные однозначно свидетельствуют об *актуальности темы* диссертационного исследования.

В связи с вышеизложенным, автором поставлена *цель работы*: исследование металлокатализируемых реакций функционально замещенных алленов и разработка эффективных

подходов к синтезу новых трифторметилсодержащих производных α -аминокарбоновых и α -аминофосфоновых кислот.

Диссертационная работа Филипповой А.Н. общим объемом 133 страниц состоит из Введения, Обзора литературы, Обсуждения результатов, Экспериментальной части, Выводов и Списка литературы, она содержит 80 схем, 3 таблицы и 12 рисунков. Во **Введении** автор кратко и четко формулирует актуальность работы, ее цель и задачи, научную новизну, теоретическую и практическую значимость, методы исследования, достоверность полученных результатов и свой личный вклад. Глава «**Литературный обзор**» носит название «Металлокатализируемые циклизации функционально замещенных алленов в синтезе карбо- и гетероциклических соединений» и подробно освещает разнообразные процессы циклизации, позволяющие получать широкий спектр карбо- и гетероциклов, среди которых значительное место занимают сложные конденсированные системы. За основу систематизации материала в обзоре литературы взят металл, участвующий в каталитическом процессе. Вначале автор рассматривает общие синтетические стратегии, основанные на циклизации и изомеризации алленов, содержащих гетероатомы в заместителях, приводящие к образованию гетероциклов, в том числе, с помощью каскадных процессов. Рассмотрены общие принципы каталитического действия переходных металлов, возможные механизмы циклизации (активация кратной связи, гетероатома с помощью внедрения каталитической частицы в X-H связь, каталитические реакции C-H активации/аннелирования). Далее Филиппова А.Н. последовательно анализирует литературу, освещающую катализ солями и комплексами Au(I), Pd(0) и Pd(II), Rh(I), Cu(I) и Cu(II). К достоинствам обзора следует отнести подробное изложение материала в части рассмотрения механизмов процессов, масштаба применимости тех или иных субстратов; как правило, автор приводит выходы для образующихся продуктов, им всегда указываются условия проведения реакций, что делает обзор весьма информативным и очень полезным для читателя. Особый интерес вызывают примеры асимметрических реакций с участием хиральных катализаторов. Существенное большинство работ, рассмотренных в обзоре литературы, опубликованы в последнее десятилетие, из них немало работ за 2022 год и имеются даже ссылки на статьи за текущий год, что свидетельствует об актуальности тематики. Кроме того, диссертант приводит немало ссылок на работы, в которых образуются производные азепина, что важно в свете собственных данных диссертанта. Следует отметить, что и в целом азотсодержащие гетероциклы различной структуры превалируют среди продуктов рассмотренных в обзоре превращений. В заключение автор делает краткие выводы из проанализированных литературных данных и справедливо отмечает, что до сих пор зачастую сложно спрогнозировать результаты реакций с участием производных алленов, поскольку они в очень сильной степени зависят от строения исходных соединений и каталитических условий. Кроме того, имеется насущная необходимость шире исследовать

каталитические превращения алленов в присутствии соединений меди для замены более дорогостоящих катализаторов на основе благородных металлов.

Собственные достижения Филипповой А.Н. приведены в главе «Обсуждение результатов». Основные достижения автора можно охарактеризовать следующим образом. На первом этапе диссертант изучил гидроаминирование α -алленилсодержащих α -аминокарбоксилатов и α -аминофосфонатов в присутствии катализаторов на основе меди. Для этого были синтезированы исходные алленилпроизводные α -аминокислоты и соответствующей фосфоновой кислоты: метиловый эфир 2-(диалкиламино)-2-(трифторметил)пента-3,4-диеновой кислоты и диэтиловый эфир 2-(диметиламино)-1,1,1-трифторпента-3,4-диен-2-илфосфоновой кислоты. Оптимизация условий гидроаминирования показала, что наилучшим катализатором является $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$ в диоксане при 90°C , эти условия были использованы для реакций α -алленил- α -аминокарбоксилатов с другими первичными и вторичными аминами. В результате были синтезированы α - CF_3 -производные *E*-дегидроорнитина с выходами от 47 до 87%. Те же условия были использованы и для гидроаминирования диэтилового эфира 2-(диметиламино)-1,1,1-трифторпента-3,4-диен-2-илфосфоновой кислоты, в результате целевые продукты получены с умеренными выходами 40-57%.

На втором этапе работы неожиданно вместо алленильного производного α - CF_3 -аминокислоты было получено ацетиленовое производное за счет присоединения дибензиламина по реакции Манниха, эта реакция была использована для получения серии α - CF_3 -замещенных производных γ,δ -дидегидролизина с выходами от 65 до 99%, а также трех фосфорсодержащих аналогов данных соединений. На двух примерах была продемонстрирована возможность исчерпывающего гидрирования тройной связи в стандартных условиях. Третий этап работы посвящен изучению Ru-катализируемой циклодимеризации вышеописанных алленилпроизводных. Подбор условий показал, что каталитическая система $[\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{C}_{10}\text{H}_8)]\text{PF}_6/[\text{Et}_3\text{NBn}]\text{Cl}/\text{толуол}/100^\circ\text{C}$ обеспечивает наилучший выход целевого 1,3-диметиленциклобутанового производного. В данных условиях были получены еще три 1,3-диметиленциклобутана (выходы 55-85%), отличающиеся наличием бензилметиламиногрупп, содержащих фосфонатные и этилкарбоксилатные фрагменты. В основном в реакциях образуются смеси двух изомеров *Z* и *E* в равном соотношении, каждый из которых представлен парой диастереомеров, при этом в трех случаях их удалось разделить. Структуры трех индивидуальных изомеров были подтверждены данными РСА. С другой стороны, оказалось, что аналогичные алленины, содержащие пропаргильный заместитель у атома азота, не вступают в реакцию циклодимеризации, в связи с чем автор провел «клик»-реакцию по тройной связи в стандартных условиях и осуществил успешную циклодимеризацию триазолильных производных. Выходы соединений составили 70-78%, при этом соотношение *Z* и *E* изомеров менялось от 1:2 до 4:1

Большой интерес вызывает успешно осуществленное Филипповой А.Н. медь-катализируемое аминирование алленина с последующей циклизацией, приводящее к производным азепина, что является предметом четвертого раздела Обсуждения результатов. Оказалось, что данный тандемный процесс хорошо идет в присутствии того же медного катализатора $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$, в диоксане, но оптимальной температурой является 70°C . В данных условиях было получено 12 производных азепин-2-карбоновой кислоты с выходами 30-65%, синтезированные соединения были тщательно исследованы с помощью спектроскопии ЯМР для подтверждения строения, в частности, расположение экзо- и эндо-циклических двойных связей в семичленном цикле было определено с помощью 2D ^1H ROESY ЯМР спектроскопии. Автор также приводит схему предполагаемого механизма образования данного гетероцикла. Фосфонатсодержащий алленин также вступил в тандемную реакцию аминирования/циклизации с рядом аминов с образованием трифторметилированных азепин-2-фосфонатов с выходами 43-62%.

На завершающем этапе работы Филиппова А.Н. исследовала реакции трифторметилсодержащего алленина с тозилазидом, первоначально предполагая получение продукта циклоприсоединения. Оказалось, что эта реакция открывает путь к образованию полизамещенного пирролидина, который можно рассматривать как производное пролина. Соединение образуется с высокой диастереоселективностью, его структура подтверждена данными РСА, а также показано, что при проведении реакции при комнатной температуре можно выделить промежуточное нециклическое соединение – акриламидин. Автором предложен механизм образования данного соединения, показана возможность синтеза аналога из алленина, содержащего две этоксикарбонильных группы. Полученные производные пирролидина были изучены в $\text{Cu}(\text{I})$ -катализируемом алкин-азидном циклоприсоединении с алкил- и арилазидами, в результате была получена серия соответствующих триазолильных производных с выходами 73-91%. В целом, две последние части Обсуждения результатов Филипповой А.Н. представляются наиболее важными как с точки зрения получения веществ с потенциальной биологической активностью, так и с точки зрения интересных химических превращений. Исходя из материала, изложенного автором в данной части работы, можно с уверенностью заявить о *научной новизне, теоретической и практической значимости* проведенного исследования.

В **Экспериментальной части** автор приводит методики получения соединений, спектральные характеристики веществ, данные элементного анализа и масс-спектрометрии высокого разрешения, температуры плавления для кристаллических соединений. Анализ данной части работы подтверждает факты, изложенные в Обсуждении результатов, свидетельствует об экспериментальном мастерстве диссертанта и о *достоверности полученных результатов*.

Выводы достаточно полно отражают результаты проделанной работы, **Список литературы** содержит 141 наименование и оформлен по правилам. Собственные результаты автора представлены в 5 статьях в рецензируемых научных журналах и содержат основные материалы по теме диссертации. Работа соответствует паспорту специальности 1.4.3 – «Органическая химия».

По автореферату и диссертации можно высказать некоторые замечания.

По тексту автореферата:

- 1) Уточнения по Табл. 1. В чем отличие условий в строках 9 и 12? Почему при 100°C в диоксане выход заметно падает по сравнению с 90°C?
- 2) Схема 3. Выходы продуктов не всегда высоки, конверсия аллена везде указана как 100%, а как обстоит дело с хемоселективностью, т.е. с выходами целевых продуктов в реакционных смесях? Аналогичный вопрос касается и Схемы 4.
- 3) На С. 12 неясность в части использования терминологии 2+2 циклоприсоединения алленов (голова к голове, голова к хвосту и хвост к хвосту).
- 4) По поводу перспектив работы нужно было бы обязательно упомянуть про необходимость в дальнейшем провести биологическое тестирование полученных соединений, поскольку этот аспект неоднократно подчеркивается в разделе «Актуальность» и других местах работы.

По тексту диссертации:

- 1) Можно было ли протестировать другие катализаторы (например, трифлат или какие-то другие соли одновалентной меди), а также другие растворители (например, ТГФ, ацетонитрил, ДМФА) для реакций гидроаминирования, когда выходы были недостаточно высоки? Ведь наилучший выход 87% достигнут только один раз, и именно в ходе оптимизации с морфолином.
- 2) Схема 2.11 – никак не обсуждается различное соотношение Z и E изомеров для соединений 14.
- 3) В Экспериментальной части было бы информативнее более точно указать элюенты для каждого из соединений, а не ограничиваться одной фразой в конце общей методики.
- 4) Есть определенные несоответствия между описанием соединений **12a-d** в Обсуждении результатов (С. 72) и в Экспериментальной части на С. 100 и далее. Речь идет о выделении, выходах и ЯМР спектрах диастереомеров и E, Z-изомеров. Например, в спектре ЯМР ¹³C соединения **12d** (существует в виде смеси E, Z-изомеров) приводится 14 сигналов без отнесения и указания интегральной интенсивности. Очевидно, что для двух изомеров сигналы частично совпадают, а частично различаются. Также в Экспериментальной части не указано про выделение индивидуальных диастереомеров для соединения **12b**.

Совершенно очевидно, что приведенные замечания не снижают общего исключительно положительного впечатления от данной добротной работы, выполненной на высоком

теоретическом и экспериментальном уровне, являющейся законченным исследованием, характеризующимся цельностью и внутренним единством.

Таким образом, на основании проведенного анализа можно заключить, что диссертационная работа Филипповой Анны Николаевны «Металлокатализируемые трансформации алленов в синтезе трифторметилсодержащих α -аминокислот и их фосфорных аналогов» полностью соответствует требованиям «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 в действующей редакции, предъявляемым к научно-квалификационным работам на соискание ученой степени кандидата химических наук, а ее автор, Филиппова Анна Николаевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – «Органическая химия».

Официальный оппонент:

доктор химических наук по специальности 02.00.03 (1.4.3) – «Органическая химия»,
ведущий научный сотрудник кафедры органической химии
Химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова
Аверин Алексей Дмитриевич

Подпись Аверина А.Д. удостоверяю:
И.о. декана Химического факультета
МГУ имени М.В. Ломоносова,
доктор химических наук, профессор
Карлов Сергей Сергеевич



Почтовый адрес: 119991, Российская Федерация,
г. Москва, ул. Ленинские горы, д. 1, стр. 3

Наименование организации:

ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова», Химический факультет

Телефон: +7-495-939-3571

Адрес электронной почты: averin@org.chem.msu.ru

18 сентября 2023 г.