

«Утверждаю»

Директор Федерального государственного
бюджетного учреждения науки
Ордена Трудового Красного Знамени
Института нефтехимического синтеза
им. А.В. Топчиева Российской академии наук

член-корр. РАН,

А.Л. Максимов



«19» сентября 2023 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации ФГБУН Ордена Трудового Красного Знамени Института нефтехимического синтеза им. А.В. Топчиева РАН на диссертационную работу Филипповой Анны Николаевны на тему «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».

Аллены представляют собой важный класс органических соединений, обладающих уникальными физико-химическими свойствами из-за наличия в их структуре двух кумулированных связей углерод-углерод, что делает их особенно привлекательными субстратами в синтезе разнообразных высокозамещенных молекул. Эффективные стратегии превращения алленов в более сложные структуры, как правило, включают реакции циклизации и циклоизомеризации различных типов при катализе комплексами переходных металлов. Внутримолекулярные циклизации алленов, содержащих в своем составе нуклеофильные ХН-группы, открывают широкие возможности получения различных полифункциональных гетероциклических соединений. Вместе с тем, каталитические трансформации аминокислот, имеющих в боковой цепи алленовую систему, исследованы крайне мало.

С другой стороны, хорошо известно, что α -аминокислоты, содержащие атомы фтора в β -положении, способны селективно блокировать активность ряда пиридоксальфосфатзависимых ферментов, проявляя при этом антибактериальные, антигипертензивные, канцеростатические и цитотоксические свойства. Поэтому разработка эффективных методов синтеза новых представителей фторсодержащих аминокислот, их производных и аналогов является одной из **актуальных** задач современной органической химии.

Диссертационная работа Филипповой А.Н. имеет классическую структуру и состоит из шести глав: Введения, Обзора литературы, Обсуждения результатов, Экспериментальной части, Выводов, и Списка литературы. Работа изложена на 133 страницах, содержит 3 таблицы, 80 схем и 12 рисунков, список цитируемой литературы включает 141 наименование.

Во *Введении* автор формулирует актуальность исследования, его научную новизну, цель и задачи работы, практическую значимость, методы исследования, сформулированы основные положения, выносимые на защиту, а также личный вклад автора в выполненное исследование.

Обзор литературы посвящен металлокатализируемым циклизациям функционально замещенных алленов. Первоначально автор рассматривает возможные пути циклизации алленов в зависимости от структуры исходного аллена и природы металлсодержащего катализатора. Далее описаны трансформации алленов в присутствии комплексов переходных металлов, наиболее часто используемых в каталитических процессах с их участием, а именно, на основе золота, палладия, родия и меди. Каждому металлу посвящена отдельная подглава, где для большинства реакций обсуждается возможный каталитический цикл. Всего автором проанализировано более ста литературных источников, охватывающих, главным образом, период за последние 5 лет. В конце обзора автор делает выводы о возрастающей тенденции использования в реакциях внутри- и межмолекулярных циклизаций алленов медь-содержащих катализаторов, благодаря их уникальной реакционной способности, низкой токсичности и рентабельности, что обосновывает выбор направления диссертационного исследования.

Обсуждение результатов – основная часть диссертации Филипповой А.Н. посвящена разработке оригинальных методов функционализации фторсодержащих α -алленил- α -аминокарбоксилатов и α -аминофосфонатов в условиях гомогенного металлокомплексного катализа. В результате получены ранее неизвестные трифторметилпроизводные таких важных аминокислот, как орнитина, лизина, пролина, а также их фосфорных аналогов. Украшением работы является обнаружение нового медь(I)-катализируемого tandemного процесса аминирования-циклизации 1,6-алленинов с первичными и вторичными аминами, приводящей к формированию азепинового ядра. Автором предложен вполне реалистичный механизм данной каталитической трансформации.

Экспериментальная часть диссертации наглядно демонстрирует большой объем выполненной автором работы. В методиках приводятся все необходимые детали экспериментов и исчерпывающие данные по идентификации продуктов реакций. В общей сложности Филипповой А.Н. синтезировано 76 новых соединений, каждое из которых полностью охарактеризовано с применением современных физико-химических методов анализа, включая рентгеноструктурный анализ. Все разработанные методы представляются достаточно простыми и надежными для воспроизведения и наработки продуктов с целью дальнейшего исследования их биологической активности. В целом, представленный экспериментальный материал характеризует автора как высококвалифицированного органика-синтетика, хорошо владеющего препаративными методами синтеза и физико-химическими методами исследования соединений.

Выводы работы хорошо обоснованы и полностью отражают основные результаты, полученные в ходе диссертационного исследования.

Достоверность представленных в работе результатов обеспечивалась за счет использования сертифицированного научного оборудования и применения комплекса современных физико-химических методов анализа для установления строения и исследования свойств полученных соединений (ЯМР спектроскопия и масс-спектрометрия, элементный и рентгеноструктурный анализ).

Основные положения диссертации опубликованы в виде 5 статей в рецензируемых журналах из перечня ВАК Министерства образования и науки РФ

и индексируемых в базах данных «Scopus» и «Web of Science», относящихся к Q1-Q3. Основные результаты научного исследования достаточно хорошо апробированы и докладывались на всероссийских и международных конференциях. Содержание автореферата соответствует тексту диссертации, он логично структурирован и содержит всю необходимую информацию.

Научная новизна диссертационной работы Филипповой А.Н. включает следующие основные результаты:

1. Разработан эффективный метод синтеза недоступных ранее CF_3 -содержащих производных орнитина и его фосфорных аналогов, основанный на Cu(I) -катализируемой реакции селективного присоединения первичных и вторичных аминов по алленовой системе соответствующих α -аминокарбоксилатов и α -аминофосфонатов. Показана принципиальная возможность селективного гидрирования образующихся продуктов в соответствующие насыщенные производные орнитина.
2. В результате взаимодействия производных α - CF_3 - α -аминокислот, содержащих пропаргильную группу в боковой цепи, с параформальдегидом в присутствии вторичного амина в условиях синтеза алленов по Краббе протекало селективное образование продуктов реакции Манниха – соответствующих производных γ,δ -дидегидролизина.
3. Впервые исследована каталитическая $[2+2]$ -димеризация «хвост-к-хвосту» CF_3 -содержащих алленов. Найдена эффективная нафталинсодержащая рутениевая каталитическая система $[\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{C}_{10}\text{H}_8)]\text{PF}_6/[\text{Et}_3\text{NBn}]\text{Cl}$, обеспечивающая селективное образование соответствующих 1,3-диметиленциклобутанов с высокими выходами.
4. Разработан эффективный синтетический метод получения трифторметилзамещенных азепин-2-карбоксилатов и азепин-2-фосфонатов, основанный на Cu(I) -катализируемой тандемной реакции аминирования/циклизации функционализированных алленинов с первичными и вторичными аминами.
5. Исследована реакция CF_3 -замещенных алленинов с тозилазидом, приводящая к образованию мультифункциональных производных пролина.

Работа А.Н. Филипповой, посвящённая разработке эффективных методов синтеза новых фторсодержащих α -аминокислот, их производных и аналогов на основе металлокатализируемых трансформаций функционально замещённых алленов полностью соответствует паспорту специальности 1.4.3. «Органическая химия» (п.1, 3, 10).

В работе отсутствуют серьёзные недостатки. В качестве замечаний, пожеланий и вопросов отметим следующее:

1. Для демонстрации принципиальной возможности использования синтезированных производных орнитина и лизина в пептидной химии было бы полезно провести селективное снятие защитных групп. Предпринималась ли такая попытка и можно ли, в принципе, освободить удалённую от аминокислотного центра аминогруппу для дальнейших модификаций? Почему для гидрирования кратных связей были выбраны производные морфолина и пиперидина?
2. Разработанный метод синтеза трифторметилзамещённого пролина осуществляется с высокой степенью диастереоселективности. Наблюдалось ли образование второго диастереоизомера?
3. Неожиданное образование пролина обнаружено при попытке синтеза алленсодержащего 1,2,3-триазола с акцепторным заместителем у атома азота (например, тозилная группа), который мог бы представлять интерес в качестве предшественника карбеноида с высоким синтетическим потенциалом. Удалось ли найти условия и каталитическую систему для его получения или это в принципе невозможно?
4. При оптимизации условий реакции Манниха пробовали ли снизить загрузку катализатора?
5. В названии функциональных 1,3-метиленциклобутанов правильнее употреблять 1,3-диметиленциклобутаны.

Вместе с тем, указанные замечания в большинстве своем носят дискуссионный, методический характер, не умаляют значимости диссертационного исследования и не снижают общего положительного впечатления от данной работы, выполненной тщательно и на высоком теоретическом и экспериментальном уровне.

Содержание диссертации соответствует задачам, сформулированным в паспорте специальности 1.4.3. – Органическая химия по пунктам: (1) – Выделение и очистка новых соединений; (3) – Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул; (10) – Исследование стереохимических закономерностей химических реакций и органических соединений.

Таким образом, представленная на рассмотрение диссертация А.Н. Филипповой является законченной квалификационной работой, характеризующейся целостностью и внутренним единством. Диссертация полностью соответствует требованиям п.п. 9-14 Положения ВАК «О порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842 в действующей редакции, предъявляемым к диссертационным 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.

Отзыв подготовил научный сотрудник лаборатории кремнийорганических и углеводородных циклических соединений, к.х.н. Алентьев Дмитрий Александрович.

Отзыв заслушан и утвержден на заседании секции Органической химии Ученого Совета ИНХС РАН, протокол заседания № 1 от «18» сентября 2023 г.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Ордена Трудового Красного Знамени Институт нефтехимического синтеза им. А.В. Топчиева Российской академии наук (ИНХС РАН).

Почтовый адрес: 119991, ГСП-1, Москва, Ленинский проспект, 29. Телефон: +7 (495) 952-59-27

Электронная почта: tips@ips.ac.ru

Подпись Алентьева Д.А. заверяю

19.09.2023

Ученый секретарь ИНХС РАН
д.х.н., доц. Ю.В. Костина

