

Отзыв

официального оппонента на диссертационную работу Екатерины Вадимовны ШЕВАЛДИНОЙ на тему: «(α-Ферроценилалкил)-карбонаты – новые реагенты в синтезе ферроценовых производных», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.08 – химия элементоорганических соединений

Диссертационная работа Е.В.ШЕВАЛДИНОЙ посвящена исследованию способов получения и реакционной способности диэфиров угольной кислоты, одна из эфирных групп которых представлена α-ферроценилалкильным остатком. В литературных источниках такие замещенные ферроцены не представлены, что объясняется легкостью их разложения с элиминированием диоксида углерода. Однако стабильность этих соединений может быть достаточной для использования их в синтезе новых производных ферроцена без выделения из реакционной массы. При этом генерирование ферроценосодержащего карбокатиона в процессе разложения протекает в нейтральных условиях, что позволяет рассчитывать на возможность использования таких промежуточных продуктов *in situ* в качестве средств ферроценилалкилирования чувствительных к присутствию кислот субстратов. В соответствии с изложенным представленная к защите работа представляет несомненный теоретический и практический интерес.

Включенный в работу обзор публикаций по реакциям алкилирования ферроценилкабинолами посвящен прежде всего условиям проведения реакций и строению образующихся продуктов в зависимости от строения алкилируемых нуклеофильных соединений и выходам целевых продуктов. Содержание литературного обзора имеет непосредственное отношение к тематике проведенного исследования. Из опубликованных работ следует, что разработка новых способов ферроценалкилирования в нейтральных условиях представляется достаточно актуальной в прикладном отношении. Хотелось бы, чтобы обзор включал также способы получения и реакционную способность ацилосиметилированных ферроценов, например, карбаматов, которые могут

образовываться по реакции соответствующих гидроксильных производных с изоцианатами.

В качестве исходных ферроценсодержащих соединений были выбраны ферроценилкарбинол, метилферроценилкарбинол и фенилферроценилкарбинол. В соответствии с поставленной задачей были проведены реакции литиированных ферроценилкарбинолов с метилхлоркарбонатом, этилхлоркарбонатом и дитретбутилпирокарбонатом, а также с диметилкарбамоилхлоридом. Скорость разложения образовавшихся производных угольной кислоты оценивалась на примере О-этильных производных методом ^1H ЯМР по накоплению в реакционной массе простых эфиров, образующихся в качестве основных продуктов в результате рекомбинации карбокатиона и этилатного аниона после элиминирования диоксида углерода. Наиболее устойчивым оказался карбонат, образующийся из ферроценилкарбинола, карбокатион которого стабилизирован только ферроценильной группой.

Образование простых эфиров при разложении полученных карбонатов может сопровождаться реакциями, приводящими к другим продуктам превращения ферроценилалкильных карбокатионов. Эти реакции представлены в разработанной автором схеме. При этом строение всех побочных продуктов, образующихся наряду с целевым продуктом реакции, установлено.

Проведены также количественные опыты по определению выходов продуктов реакции ацетилацетона с образующимися *in situ* карбонатами и карбаматом. При этом показано, что максимальный выход в реакции С-алкилирования наблюдается в реакции с карбонатами, полученными из метил- и фенилферроценилкарбинола и этилхлоркарбоната. Здесь же показано, что карбаматное производное не может быть использовано для ферроценилалкилирования ацетилацетона.

В соответствии с этим в дальнейших опытах по изучению алкилирующей способности исследуемых карбонатов по отношению к О- и С-нуклеофилам использовались соединения, образующиеся в реакции соответствующих

карбинолов с этилхлорформиатом. В этих опытах показано, что из двух использовавшихся растворителей – абсолютного эфира и абсолютного тетрагидрофурана – более высокие выходы по выделенному из реакции продукту С-алкилирования диметилмалоната получаются в абсолютном тетрагидрофуране. В этих опытах не удается провести алкилирование третбутанола. Интересно, что даже при разложении продукта ацилирования фенилферроценилкарбинола дитретбутилпирокарбонатом такой простой эфир с третбутильной группой не образуется.

Определенный практический интерес представляет N-ферроценилалкилирование аминов и аминозамещенных азотистых гетероциклов, поскольку образующиеся при этом соединения могут проявлять биологическую активность. В серии проведенных опытов с ферроценилалкилированием ароматических и гетероароматических аминов показано, что избыток амина в реакционной массе повышает выход продуктов N-ферроценилалкилирования, но при этом вряд ли можно говорить о конкурентной реакции ферроценильного карбокатиона с этилатным анионом, поскольку целевая реакция протекает вероятнее всего по схеме SN₂-замещения. В реакциях карбонатов с диметиламином и диэтиламином выход третичных аминов можно повысить добавлением бисульфата калия.

Преимущество использования соответствующих карбонатов в качестве средств для ферроценилалкилирования показано на реакциях с азотистыми гетероциклами. Их взаимодействие с ферроценильными карбинолами протекает в присутствии кислот или солей металлов, с которыми у азотистых гетероциклов возможно образование не вступающих в реакции алкилирования солей или комплексных соединений. В качестве азотистых гетероциклов в этой серии опытов использовались имидазол, бензимидазол, 2-бензилбензимидазол, 2-меркаптобензтиазол, 1-метилимидазолин-2-тион и 5-фенилтетразол. Во всех случаях основное направление реакции представлено N-ферроценилалкилированием. При этом показано, что атака ферроценильным карбокатионом 5-фенилтетразола определяется стерическим фактором карбокатиона. Из этого

следует, что генерируемый при разложении соответствующих карбонатов ферроценильный карбокатион является «жестким» электрофилом. Ферроценилалкилирование индола, как и следовало ожидать, привело к получению продуктов 3-замещения.

Как отмечалось выше, представляющие интерес в качестве потенциальных биологически активных соединений N-ферроценилметилзамещенные эфиры аминокислот могут быть получены действием образующихся *in situ* ферроценильных карбонатов на эфиры аминокислот в нейтральных средах. В реакцию вводились эфиры глицина, аланина, фенилаланина, лейцина, серина и тирозина. Во всех случаях были получены соответствующие ферроценильные производные с замещением по атому азота аминокислот. В реакциях использовались рацемические исходные продукты и в отдельных случаях удалось выделить диастереомеры с помощью хроматографии на оксиде алюминия.

Исследуемый вариант реакции ферроценилалкилирования был распространен и на соединения с сульфгидрильными группами, в качестве которых были взяты 2-меркапто-*мета*-карборан и диэтилксантогенат натрия. Выходы продуктов S-ферроценилалкилирования оказались достаточно высокими. Интересно, что 2-меркаптохинолин также реагирует по атому серы, хотя тиомочевина реагирует по атому азота, как и следовало ожидать от такого «жесткого» электрофила, как ферроценилметильный карбокатион.

Испытание полученных в ходе исследования продуктов ферроценилалкилирования бензимидазола, 2-бензилбензимидазола и 2-меркаптобензтиазола на фитоактивность показали, что эти соединения могут проявлять рострегуляторные и гербицидные свойства, защищая, в частности, растения от сульфонилмочевинных гербицидов.

В работе отмечено заметное различие в свойствах карбонатов, образующихся из метил- и этилхлоркарбоната. В соответствии с этим вызывает недоумение, что для получения этих ключевых реагентов не был использован изопропилхлоркарбонат. Важную роль в протекании реализуемых реакций

играет растворитель, поэтому хотелось бы увидеть более широкий выбор сред для проведения реакций. Кроме того, в тексте диссертации есть неточные выражения. Так, например, вместо «...четвертичные аммонийные соли N,N-диметиламинометилферроцена...» должно быть «...четвертичные аммонийные соли на основе N,N-диметиламинометилферроцена...».

В соответствии с изложенным считаю, что представленная к защите работа на тему «(α-Ферроценилалкил)-карбонаты – новые реагенты в синтезе ферроценовых производных» по объему, новизне и практической значимости содержит все необходимые элементы квалификационной работы кандидатского уровня и соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. (в редакции от 01.10.2018 г.). Считаю, что ее автор Екатерина Вадимовна ШЕВАЛДИНА заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.08 — Химия элементоорганических соединений.

Автореферат соответствует содержанию диссертации, которое достаточно полно отражено в опубликованных материалах.

Зав. кафедрой Химии и технологии биомедицинских препаратов ФГБОУ ВО «Российский химико-технологический университет им. Д.И.Менделеева», доктор химических наук, проф.

Л.В.КОВАЛЕНКО

Подпись Леонида Владимировича КОВАЛЕНКО удостоверяю
Ученый секретарь ФГБОУ ВО РХТУ им. Д.И.Менделеева
Н.К.КАЛИНИНА

Дата: 15 ноября 2019 г.

Почтовый адрес: 125047, г. Москва, Миусская пл. 9

Тел.: +7-495-4952415, моб. 8-985-4347194,

эл. почта: lkovalenko@muctr.ru

