

ОТЗЫВ официального оппонента
о диссертационной работе на соискание ученой степени
доктора химических наук Ивановой Ольги Александровны на тему:
«Донорно-акцепторные циклопропаны в синтезе карбо- и
гетероциклических соединений»
по специальности 1.4.3 – «Органическая химия»

Диссертационное исследование Ивановой О.А. посвящено всестороннему исследованию донорно-акцепторных циклопропанов. Это и получение гетероциклических соединений и углеродных циклических соединений и исследование важных химических превращений для их дальнейшей модификации. Причем модификация изучается как для определения преимуществ подхода, так и недостатков. В результате таких изучений получен ряд молекул с ценными прикладными свойствами. Стоит отметить, что структурный анализ проводится очень тщательно с применением самых разнообразных данных физико-химических исследований и расчетных методов. Актуальность задач также не вызывает сомнений. В диссертационной работе отражены не только новые подходы к синтезу известных лекарственных субстанций, но и результаты исследования ряда полученных соединений на предмет антираковой, противовирусной и антибактериальной активности.

Диссертационная работа построена традиционно и состоит из введения, обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения, выводов и списка цитируемой литературы, насчитывающего 626 наименований. В отдельной главе посвященной литературному обзору большого смысла нет, поскольку автором написано три обзора по данной тематике, причём как по методам синтеза донорно-акцепторных циклопропанов, так и по их превращениям. С учётом того, что объём диссертации в текущем варианте

составляет 355 страниц, даже добавление раздела из трех обзорных статей, написанных автором, представлялось бы избыточным. Кроме того, в начале каждого раздела в обсуждение результатов автором приводится краткое, но ёмкое введение и ссылки на соответствующие работы, относящиеся к данному разделу.

Обсуждение результатов разбито на три главы: донорно-акцепторные циклопропаны в синтезе карбо- и гетероциклических соединений: реакции (3+n)-циклоприсоединения, изомеризации, димеризации и раскрытия азануклеофилами; инициируемые кислотами Льюиса превращения донорно-акцепторных циклопропанов в отсутствие других партнеров; реакции раскрытия донорно-акцепторных циклопропанов азануклеофилами в синтезе полифункциональных ациклических, алициклических и гетероциклических соединений.

Автору удалось разработать методики получения ряда циклических продуктов с размерами цикла 5, 6, 7. Это и производные циклопентана, циклогексана, циклогептана, а также множества самых разнообразных гетероциклических соединений, включая бициклические, трициклические и даже тетрациклические. Работа по-настоящему разноплановая и показывает, что автор владеет как различными практическими навыками, так и навыками решения многопараметрических задач в химии получения и исследования веществ с ценными прикладными свойствами.

Экспериментальная часть диссертации соответствует всем общепринятым стандартам для синтетических работ подобного рода. Строение и чистота всех полученных автором соединений надежно подтверждено данными спектров ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{19}F , HSQC, HMBC ^1H - ^{13}C , HMBC ^1H - ^{15}N , NOESY ^1H - ^1H , ИК-спектров, масс-спектров и масс-спектров высокого разрешения, элементным анализом, температурами плавления, данными РСА. Особенно стоит отметить тщательность работы автора. Так для ^1H и ^{13}C ЯМР спектров автор приводит соотнесение сигналов. Отдельно стоит отметить продуманность диссертационного исследования и глубины

погружения автора в соответствующие задачи. Диссертация представляет целостный материал, посвященный единой и актуальной проблеме. Иванова О.А. последовательно изучает реакции самого разнообразного циклоприсоединения, включая димеризацию, отдельно изучена изомеризация и отдельно раскрытие циклопропанов нуклеофилами. Глубина погружения автора подтверждается не просто всевозможными методами изучения механизма реакций, но и изяществом некоторых подходов. Так, например, на странице 26 автор приводит важный эксперимент с диастереомерно чистым циклопропаном (1*RS*,2*SR*)-**1n**, содержащим в цис-положении по отношению к фенильному заместителю группу CO_2CH_3 , а в транс-положении — группу CO_2CD_3 . После чего тщательно изучает сложную смесь продуктов, чтобы понять механизм реакции. Понимание не только органической химии, но и физико-химических методов анализа хорошо видно на странице 31, где автор демонстрирует высокий уровень владения методами спектроскопии ЯМР и ИК для анализа продуктов **4a-g**. Автор с тщательностью и любовью подходит не только к анализу, но полноте подтверждения чистоты и структуры продуктов. Иванова О.А. заботится о том, чтобы химикам, которые будут пользоваться её наработками было как можно легче воспроизводить эксперименты. При хроматографическом выделении продуктов указаны даже R_f продукта. Автор честно указывает проблемы подходов, в том числе приводит структуры побочных продуктов. При таком понимании химии и детально проработанном химическом исследовании сложно представить, как еще автор может улучшить свою работу.

Материал диссертационного исследования адекватно отражён в автореферате, монографии, а также в трёх обзорных статьях и 31 исследовательских статьях, опубликованных в российских и международных журналах, включая такие как *Organic Letters*, *Journal of the American Chemical Society*, *Angewandte Chemie International Edition*. Результаты работы были также представлены на всероссийских и международных конференциях. Разработанные Ивановой О.А. синтетические подходы и соединения могут

быть использованы в ИОХ РАН им. Н. Д. Зелинского, ИНЭОС РАН им. А. Н. Несмеянова, а также в других научных коллективах. Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, их достоверность и новизна не вызывают сомнений.

По содержанию диссертации можно сделать следующие замечания и предложения:

1. Не хватает единого рисунка со всеми разнообразными превращениями, которые теперь доступны благодаря исследованиям автора.
2. В качестве исходных ДА циклопропанов не хватает производных на основе ацетилацетона.
3. В случаях, когда реакции эффективно проходят в хлористом метиле при комнатной температуре, следовало бы попробовать проводить реакции в асимметрическом варианте. Просто добавляя к кислоте Льюиса *in situ* лиганды типа box или руbox .
4. При описании гигантского количества полученных продуктов, автор привел общие методики описания всех необходимых продуктов, однако забыл привести описание ряда конкретных соединений (например, **66b-66f**, **68b-68r**, **69a-69d**).
5. Для некоторых соединений в экспериментальной части автор приводит и название соединения, и структуру, например, диэтил 3-(2,4,6-триметоксифенил)-3,3a,4,6a-тетрагидропентален-1,1(2H)-дикарбоксилат (**151**). Однако для большинства продуктов автор приводит только название. Было бы намного удобнее для читателя, если бы во всех случаях были приведены и название, и структура.
6. В экспериментальной части автор пишет, что строение всех синтезированных соединений было определено с помощью метода одномерной ^{19}F ЯМР спектроскопии. Однако ни одного примера описания ^{19}F ЯМР спектров не приведено, хотя в соответствующих статьях автора они описаны.

7. При расчете точной молекулярной массы в масс-спектрах высокого разрешения, в случае соединения **11a** приведено неверное значение. Приведена масса 468.5834, в то время как должна быть 468.2295 а.е.м..
8. В работе присутствует некоторое количество опечаток и стилистических несоответствий. Например, на странице 110 и 111 автор пишет название «пиролидинов» вместо «пирролидинов». На рисунке 9 (страница 61) стоило указать хиральный центр в двух лекарственных препаратах. В таблице 10 пропущены знаки обозначающие разделитель при написании сольватов ($\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, $\text{Ni}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$). На странице 16 вместо слова «способности» написано «спосоПбности». На странице 65 вместо слова «региоселективность» написано «региселективность». На странице 75 вместо слова «индан-1,3-диоана» написано «инадан-1,3-диоана». На странице 76 вместо слова «Льюиса» написано «Люиса».

Вместе с тем, указанные замечания не умаляют значимости диссертационного исследования. Диссертация «Донорно-акцепторные циклопропаны в синтезе карбо- и гетероциклических соединений», выполненная Ивановой О.А., отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В. Ломоносова к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук. Содержание диссертации соответствует специальности 1.4.3. – «Органическая химия» (по химическим наукам), а именно направлениям «Выделение и очистка новых соединений» и «Выявление закономерности «структура – свойство». Диссертация также соответствует критериям, определенным пп. 2.1-2.5 «Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова», утвержденном приказом ректора от 19.01.2023 с изменениями, внесенными приказом от 20.12.2023, а также оформлена согласно требованиям «Положения о совете по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на

соискание ученой степени доктора наук Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова».

Таким образом, соискатель заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.3. – «Органическая химия».

Официальный оппонент:

доктор химических наук, заведующий лабораторией №103, Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН, г. Москва

Чусов Денис Александрович

02.12.2024

Контактные данные:

Телефон: +74991359291

Адрес электронной почты: chusov@ineos.ac.ru

Специальность, по которой официальным оппонентом защищена диссертация: 02.00.03 — «Органическая химия»

Адрес места работы:

119991, ГСП-1, Москва, ул. Вавилова, 28.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук», № 103 лаборатория стереохимии металлоорганических соединений

Тел: +74991359291; e-mail: chusov@ineos.ac.ru

Подпись заведующего лабораторией эффективного катализа № 103 ФГБУН

ИНЭОС РАН Чусова Д.А. заверяю

Ученый секретарь ИНЭОС РАН,

Кандидат химических наук, Гул