

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Ивановой Ольги Александровны на тему: «Донорно-акцепторные циклопропаны в синтезе карбо- и гетероциклических соединений», представленной на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.3 Органическая химия.

Диссертационная работа Ивановой О. А. связана с масштабным и систематическим изучением одной из популярных областей химии малых циклов - донорно-акцепторных циклопропанов. Эти пуш-пульные системы находятся на пике своей востребованности в качестве универсальных субстратов при построении самых разных молекулярных архитектур. Диссертантом была продемонстрирована способность донорно-акцепторных циклопропанов участвовать в качестве трехатомной, а также двух- и четырехатомной компоненты в реакциях (n+m)-циклоприсоединения, (n+m)-аннелирования, раскрытия цикла, в различных домино-процессах. Легкость и селективность раскрытия малого цикла в таких субстратах в сочетании с богатым химическим потенциалом функциональных групп, присутствующих в исходных молекулах, предопределяет широкий спектр их превращений и позволяет разрабатывать инструментарий органической химии – новые эффективные методы синтеза карбо- и гетероциклов, в том числе биоактивных природных и синтетических соединений. В этих атом-экономичных процессах может быть задействовано максимальное число реакционных центров, что в результате приводит к значительному увеличению молекулярной сложности в минимальное количество стадий.

В рамках диссертационной работы выявлены новые типы превращений активированных циклопропанов: а) показано, что они могут участвовать в гомо-версии реакции Дильса-Альдера, выступая трехатомной компонентой при формировании семичленного цикла; б) продемонстрирована способность донорно-акцепторных циклопропанов в присутствии кислот Льюиса давать широкий спектр продуктов даже в отсутствие партнеров: изучены катализируемые кислотами Льюиса реакции донорно-акцепторных циклопропанов (реакции изомеризации, расширения цикла, перегруппировки и димеризации); в) выявлено уникальное свойство донорно-акцепторных циклопропанов – способность к димеризации: в работе продемонстрировано 10 различных способов димеризации циклопропанов, открывающих путь к синтезу различных циклических и полициклических скелетов с высокой селективностью. Некоторые из этих процессов являются яркими примерами разветвленных домино-реакций, в ходе которых из одного предшественника генерируется два разных интермедиата, которые далее реагируют друг с другом. г) На основе взаимодействия донорно-акцепторных циклопропанов с азотсодержащими нуклеофилами разработаны методы синтеза различных ациклических (например, лекарства против эпилепсии – вигабатрина) и гетероциклических соединений: производных  $\gamma$ -аминоасляной кислоты,  $\gamma$ -пирролидонов, аналогов колхициновых алкалоидов и других азагетероциклов, занимающих привилегированное место в медицинской химии и фармакологии.

Практическая применимость разработанных диссертантом методов была показана в полном или формально полном синтезе природных соединений и синтетических лекарств, а также их структурных аналогов (вигабатрина, пирроло[2,1-а]изохинолиновых алкалоидов, колхициноидов, бис-индольных алкалоидов). Для некоторых синтезированных соединений были проведены исследования физиологической активности. Для ряда бис-индольных соединений, полиоксигенированных инданов и аллоколхициноидов было найдено отсутствие цитотоксичности по отношению к здоровым клеткам (фибробластам), но существенная цитотоксичность ( $IC_{50}$  до 1-10 мкмоль/л) по отношению к раковым клеткам линий SiHa, MCF-7 и др.

По автореферату имеются следующие вопросы:

1. На странице 11 автор констатирует, что «нами было найдено, что в присутствии каталитических количеств кислот Льюиса средней силы (трифлатов лантанидов,  $CuOTf$ ,

Sn(OTf)<sub>2</sub>, SnCl<sub>2</sub>, ZnCl<sub>2</sub>, GaCl<sub>3</sub>, MgI<sub>2</sub>) взаимодействие ДАЦП 1 с ДФИБФ 2a протекает как (3+4)- циклоприсоединение». В тоже время, на странице 13 имеется следующее утверждение «при использовании в качестве катализаторов ряда сильных кислот Льюиса, таких как SnCl<sub>4</sub>, TiCl<sub>4</sub>, BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>, TMSOTf, в реакции 2-арилциклопропан-1,1- диэфиров 1a,b,d,f,h,o,p с ДФИБФ 2a вместо продуктов (3+4)-циклоприсоединения образуются циклические полуацетали 4, являющиеся результатом формального сопряженного 1,4-присоединения к диену циклопропана и нуклеофила». В чем причина двух разных направлений реакций?

2. Фиксировалась ли образование продукта реакции S<sub>E</sub> при взаимодействии ДАЦП с 9-метилантраценами 2d в другие положения, кроме C(10)?

Несмотря на вышеизложенное, считаю, что данные вопросы не снижают научную и практическую ценность работы Ивановой Ольги Александровны.

Судя по автореферату, диссертация 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 также 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.

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

Профессор Исследовательской школы  
химических и биомедицинских технологий  
Национального исследовательского Томского  
политехнического университета, д.х.н.  
634050 г. Томск, пр. Ленина 30,  
тел: +7(3822) 8(3822)606119  
e-mail: yusubov@tpu.ru

Юс

ОГЛЫ

Подпись Юсубова М.С. заверяю  
и.о. Ученый секретарь Ученого совета

за В.Д./