

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»

Поиск новых типов реакционной способности и нахождение новых типов превращений остаётся одним из краеугольных камней современной, и особенно синтетической, органической химии. В этой связи особый интерес представляют многофункциональные молекулы достаточно простой структуры, которые могут вступать в реакции с разными типами реакционных партнёров по разным направлениям. Направление реакции при этом можно контролировать как модификацией структуры субстратов, так и выбором условий, в том числе катализаторов. К таким «простым молекулам» и относятся донорно-акцепторные циклопропаны (ДАЦП), являющиеся основным объектом диссертационной работы. Ключевой особенностью ДАЦП является наличие донорного (обычно арильного) и акцепторного (обычно две сложноэфирные группы) заместителей в вицинальном положении циклопропанового кольца. Эти заместители поляризуют банановую С–С связь, способствуя её разрыву в ходе реакции. Благодаря этому ДАЦП являются синтетическими эквивалентами 1,3-диполей и способны вступать в реакции с нуклеофилами, электрофилами, а также в процессы циклоприсоединения/аннелирования. Последние пару десятков лет интерес к химии ДАЦП только возрастает, и публикуется множество работ по превращениям ДАЦП. Тем приятнее отметить вклад Ивановой О. А. в эту область химии – в её работах были обнаружены принципиально новые процессы химии ДАЦП.

Ивановой О. А. систематически изучены реакции формального (4+3)-циклоприсоединения ДАЦП к диеновым системам бензофурана и антрацена и (3+2)-циклоприсоединения к ациклическим и другим циклическим диенами. Важно отметить, что принципиальная возможность (4+3)-процесса (гомо-реакции Дильса-Альдера) для ДАЦП была показана именно в работах соискателя.

Важную часть работы составляют превращения ДАЦП, происходящие в отсутствие реакционного партнёра. Показано, какие замечательные синтетические возможности открывает введение дополнительных заместителей в арильный фрагмент ДАЦП. Этот заместитель может выступать нуклеофильным центром (напр., гидроксигруппа),

электрофильным центром (напр., бромметильная группа), или же активировать бензольное кольцо к электрофильной атаке. Широкий круг найденных процессов: от достаточно простых, как например, лактонизации орто-гидроксибензилзамещённых ДАЦП, до сложных примеров типа синтеза производных бензофуранов, дигидронафталинов, а также трёх вариантов димеризаций. Отдельного упоминания заслуживает использование индол-содержащих ДАЦП, являющихся потенциальными предшественниками природных и других биоактивных молекул.

Наиболее широко применяемым классом ДАЦП являются циклопропан-1,1-дикарбоксилаты. Важно, что в своих работах Иванова О. А. не ограничивалась этими структурами. Вариация акцепторных заместителей в ДАЦП позволила как разнообразить число функциональных продуктов, так и открыть новые трансформации, как например, циклизацию *N*-арилзамещённых производных в бензазепиноны.

Стоит подчеркнуть скрупулёзность проведённых исследований. Приведённые в автореферате реакции катализируются разными кислотами Льюиса, что подразумевает тщательный подбор (как теоретический, так и экспериментальный) катализатора, позволяющего осуществить необходимый процесс. Повторимся, что не менее важна и детальная вариация донорных и акцепторных заместителей в ДАЦП, позволившая обнаружить новые типы превращений и развить подходы к ранее труднодоступным молекулярным структурам.

В своей работе Иванова О. А. не ограничивалась нахождением новых реакций, но и показывала важные последующие трансформации полученных продуктов. Среди них интерес представляет синтез аналогов нейромедиатора ГАМК, осуществлённый из продуктов раскрытия ДАЦП аминами. Но больше всего хочется отметить элегантный синтез дибензоазепинового каркаса, родственного фрагменту колхицина, путём раскрытия ДАЦП бензиламинами с последующей окислительной циклизацией.

Результаты работы представлены в обширном спектре ведущих рецензируемых журналов, увенчанном такими наименованиями как *Angew. Chem. Int. Ed.*, *J. Am. Chem. Soc.*, *Org. Lett.*, *Chem. Commun.*, *Adv. Synth. Catal.* и *Org. Chem. Front.*.

При чтении автореферата возникли следующие вопросы и замечания:

1. Возможно ли использовать внешний нуклеофил для раскрытия ДАЦП **22** (Схема 23) по связи C(2)–C(1) с последующей рециклизацией малонат-аниона по бензилгалогенидному фрагменту? Или такую возможность в значительной степени затрудняет вероятная первичная реакция нуклеофила по бензилгалогенидному фрагменту?

2. Чем можно объяснить региоселективность реакции ДАЦП **1** с фенилгидразином (Схема 51), а именно взаимодействие атома С(2) с NH-группой гидразина, а карбоксилатной группы – с NH₂? Наблюдались ли случаи «обращённой» селективности?
3. Для какой цели при синтезе пиридазинонов **57** использовали NaBH₃CN?
4. Из Схемы 24 не ясно, как в продукт **24a-d₁** была введена дейтериевая метка. Для структур **24b** и **24c** неясно положение Hal=F и Hal=Br, т.к. обозначение “Hal” на структуре отсутствует.
5. Полагаю, фраза «правила Болдуина не догма и могут быть в некоторых случаях пересмотрены» не совсем корректна. В оригинальной статье *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1976**, 734-736 Болдуин делает такие оговорки: 1) “disfavoured ring closure is not an impossible reaction, merely a process which may not compete effectively with alternative favoured ring closures or other reaction pathways” («запрещённая циклизация не является невозможной, а более является процессом, не могущим эффективно происходить при наличии альтернативных доступных циклизаций или прочих путей реакции»); 2) “The rules for opening three-membered rings to form cyclic structures ... seem to lie between those for tetrahedral and trigonal systems” («правила для раскрытия трёхчленных циклов, вероятно, находятся между таковыми для тетра- и тригональных систем»). Также можно полагать, что в 1970-х не был накоплен достаточный эмпирический материал по нуклеофильному раскрытию малых циклов. Т.е. изначально Болдуин при публикации своих правил и не настаивал на их стопроцентной применимости, как употребляя термин “disfavoured” (а не, напр., “forbidden”), так и указывая на возможную неоднозначность поведения циклопропанов.
6. Найдены некоторые опечатки. Так, в сноске на стр. 28 следует писать «Алабугиным», вместо «Алабугином». На стр. 31 дана отсылка к разделу 2.3.1, однако раздел с таким номером в автореферате отсутствует. На стр. 40 пропущена запятая после «акцепторных заместителей».

Приведённые вопросы не влияют на общее положительное впечатление от работы. Она обладает несомненной новизной и вносит весомый вклад в органическую химию. 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».

Таболин Андрей Александр

кандидат химических наук (специальность 02.00.03 - Органическая химия), старший научный сотрудник

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органической химии им Н.Д. Зелинского Российской академии наук (ИОХ РАН),

Лаборатория органических и металл-органических азот-кислородных систем № 9,
119991, г. Москва, Ленинский проспект, 47

раб. тел.:+74991355329. e-mail: atabolin@ioc.ac.ru; tabolin87@mail.ru.

Подпись сотрудника ИОХ РАН

Таболина А. А. заверяю

Учёный секретарь ИОХ РАН

Коршевец И. К./

ода