

## ОТЗЫВ

### официального оппонента

**на диссертацию на соискание ученой степени кандидата химических наук Шорохова Виталия Владимировича на тему: «Новые превращения донорно-акцепторных циклопропанов и алкенов, стимулируемые функциональной группой в донорном заместителе» по специальности 1.4.3 «Органическая химия»**

Несмотря на то, что превращения циклопропанов являются, с одной стороны, хорошо изученной областью химии, они продолжают привлекать внимание исследователей. Отдельной и чрезвычайно интересной областью этой химии являются донорно-акцепторные (ДА) циклопропаны, раскрытие которых в ходе различных реакций даёт возможность вводить в продукт сразу несколько атомов углерода, что является очень привлекательным с точки зрения синтетической органической химии. С другой стороны, эта область является чрезвычайно бурно развивающейся: за последние 20 лет по этой теме вышло более 30 обзоров. Но, несмотря на обильный материал, донорно-акцепторные циклопропаны, в реакциях раскрытия которых принимают участие сторонние реакционные центры, достаточно малоизучены, что обуславливает актуальность работы.

Диссертационная работа построена по стандартной схеме и состоит из глав: введение, обзор литературы, обсуждение результатов, экспериментальная часть, выводы и список литературы.

Обзор литературы посвящён донорно-акцепторным циклопропанам, в некоторой степени родственным исследуемым соединениям. Это циклопропаны, в которых активировано одно из положений ароматического заместителя с помощью  $\pi$ -донорных групп. Такие соединения участвуют в межмолекулярных реакциях циклизации, и обзор сгруппирован по числу атомов, участвующих в образовании цикла. В обзоре приведена обширная информация, которая является и вводной в тему самой диссертации,

например, в анализ протекания реакции образования дигидронафталинов. Довольно большую долю работ, касающихся ДА циклопропанов, составляют работы научной группы, в которой диссертант провёл своё исследование.

Задача, выбранная автором и его научными руководителями, изначально выглядит довольно сложной. Предполагается ввести к уже имеющимся как минимум двум реакционным центрам третий, и при этом добиться протекания реакций, приводящих к одному преобладающему продукту. Стоит отметить, что в работе исследованы принципиально разные субстраты: исходные соединения с *электрофильным* центром в составе донорной группы циклопропана (арильного заместителя) и субстраты, для которых предполагалось облегченное раскрытие циклопропанового кольца вследствие наличия в арильной группе заместителя, усиливающего его донорные свойства. Можно было бы ожидать, что такая стратегия облегчения раскрытия цикла имеет свои естественные ограничения, а именно невозможность получения устойчивых исходных ДА циклопропанов, или же необычных реакций, протекающих при их образовании.

И, действительно, автор столкнулся с этой проблемой. Попытка получения исходного циклопропана, содержащего, с одной стороны, две геминальные сложноэфирные группы, и, с другой стороны, *пара*-гидроксизамещённый фенильный заместитель с помощью реакции Кори-Чайковского из соответствующего алкена привела к неожиданному результату – неизвестной ранее реакции двойного метиленового переноса. Исследование этой новой реакции является красивой главой диссертации. Автор смог подобрать оптимальные условия для протекания этой реакции. Описание, как этот подбор проводился, свидетельствует о высоком уровне работы: была выяснена причина образования побочных продуктов, был сделан грамотный вывод о том, что нужно предпринять для подавления их содержания в реакционной смеси. Была определена область применимости реакции, был обсуждён её механизм, для определения которого проводились опыты с соединениями, мечеными дейтерием. Следует отметить, что для

некоторых субстратов автор всё же получил, по-видимому, изначально искомые ДА циклопропаны. Полученные данные были осмыслены с помощью квантовохимических расчётов высокого уровня. Был сделан вывод о конкуренции 1,2-сдвига арильной группы и превращения, которое даёт конформер, способный образовывать классический продукт реакции Кори-Чайковского.

Введение дополнительного реакционного центра, несмотря на безусловный интерес с точки зрения химии, предполагает и увеличение работы по подбору условий протекания реакции для того, чтобы добиться желаемого результата. Во всех случаях, где это было необходимо, автор проявил недюжинное трудолюбие. Особенно это проявилось при подборе условий получения 1,2-дигидронафталинов, где варьировались кислота Льюиса (8 представителей), основания (6 представителей) и растворителя (5 представителей). Итогом поисков явились условия реакций, в которых с высоким выходом получались продукты взаимодействия электрофильного центра в *орто*-положении донорного ароматического заместителя ДА циклопропана и нуклеофильного центра – аниона малонового эфира.

Мастерство соискателя позволило подобрать условия, в которых селективно протекает и образование 5-членного цикла – на этот раз путём взаимодействия уже нуклеофильного центра в *орто*-положении арильного заместителя и электрофильного – получающегося при раскрытии циклопропана. В этом случае *орто*-заместитель, заряженный отрицательно, взаимодействует с положительно заряженным фрагментом раскрывающегося циклопропана. Активирование ДА циклопропана с помощью близкорасположенного отрицательно заряженного фрагмента имеет общий характер, что было подтверждено взаимодействием со сторонними нуклеофилами.

Таким образом, диссертационная работа Шорохова В.В. иллюстрирует различные синтетические возможности ДА циклопропанов, имеющих в своём составе дополнительный реакционный центр. Следует подчеркнуть,

что ценность работы заключается не только в том, что для каждого из исследованных случаев автор показывает возможность конкретной реакции на широком круге примеров, но и в том, что показывает, как образующиеся продукты могут внести вклад в синтез аналогов биологически активных соединений, что важно для поиска лекарств с улучшенными свойствами. Так, постмодификацией одного из дигидробензофуранов был получен аналог гидрокодона, а аддукт, образующийся в модифицированных условиях синтеза дигидронафталинов – соединение ряда 1,4-метанобензо[с]оксепина – является структурно близким неоклейстантоксину.

И, наконец, но не в последнюю очередь, интересным результатом является взаимодействие стороннего нуклеофила с двумя электрофильными центрами исследуемых циклопропанов, сопровождающееся раскрытием трёхчленного кольца и нуклеофильным замещением у бензильного атома углерода; при этом образуются соединения ряда изоиндолина.

Все синтезированные соединения тщательно охарактеризованы ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , масс-спектрометрией высокого разрешения и элементным анализом. Для подтверждения стереохимии, там, где это необходимо, применены современные спектроскопические методы, в частности, двумерный ЯМР. Соединения, содержащие двойную связь, предшественники исследуемых циклопропанов, охарактеризованы также ИК-спектроскопией. Для ряда соединений получены данные рентгеноструктурного анализа.

Работа хорошо оформлена, очень редко встречаются опечатки, в последнее время явившиеся бичом некоторых исследователей. В оформлении как автореферата, так и рукописи стоит отметить ценную находку: прямо в тексте есть ссылки на данные PCA – идентификатор в Кембриджской БД структур.

Автореферат полностью отражает содержание диссертации.

Данная работа, вследствие её обширности и объёма исследований, к сожалению, оказалась не свободна от незначительных недочётов. Так, в

обзоре литературы вполне можно было бы избежать излишнего деления на подразделы, обойдясь лишь одним подуровнем его деления.

Соединение **28**, конечно, содержит фрагмент гидрокодона, но не очень понятно, как можно перейти от соединения **28** к гидрокодону, поскольку там *разное* сочленение при связи, соседней с PhC(O).

По-видимому, следствием большого объёма работы в автореферат не удалось уместить структурные формулы циклопропанов **18**.

В экспериментальной части не расшифрована структура соединений, **S1b**, **S1c** (и так далее), хотя, конечно, довольно легко понять, что имеется в виду. Очевидно, в схеме 52 остались неперенумерованными соединения с **19** на **23**. В экспериментальной части для некоторых соединений есть отнесения сигналов, для некоторых – нет. Также присутствует жаргонизм – "винтовая виала".

Вместе с тем, указанные замечания не умаляют значимости диссертационного исследования. Диссертация отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В. Ломоносова к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук. Содержание диссертации соответствует специальности 1.4.3. – «Органическая химия» (по химическим наукам), а именно направлениям "Выделение и очистка новых соединений" и "Открытие новых реакций органических соединений и методов их исследования". 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 Шорохов Виталий Владимирович заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. – «Органическая химия».

Официальный оппонент:

кандидат химических наук,

ведущий научный сотрудник кафедры химии нефти и органического катализа  
Химического факультета

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения  
высшего образования «Московский государственный университет  
имени М. В. Ломоносова»

ХОРОШУТИН Андрей Васильевич

31.10.2024

Контактные данные:

тел.: 7(985)3005527, e-mail: khorosh@petrol.chem.msu.ru

Специальность, по которой официальным оппонентом  
защищена диссертация:

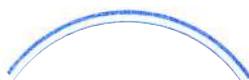
02.00.03 – Органическая химия

Адрес места работы:

119991, г. Москва, ул. Ленинские горы д.1 стр.3.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования «Московский государственный университет  
имени М. В. Ломоносова», Химический факультет, кафедра химии нефти и  
органического катализа

Тел.: +7495 9392448; e-mail: khorosh@petrol.chem.msu.ru



A.