

ОТЗЫВ
официального оппонента
на диссертацию, представленную на соискание ученой степени
кандидата химических наук Солодовниковой Татьяны Александровны
на тему: «Азабициклоалкены в синтезе новых гетероциклических
соединений»
по специальности 1.4.3 – Органическая химия

Актуальность работы. Разработка эффективных путей синтеза новых представителей гетероциклических систем, обладающих богатыми возможностями для синтеза на их основе практически значимых соединений, на протяжении многих лет остается одним из приоритетных направлений современной органической химии. Среди таких соединений внимание соискателя справедливо привлекли производные изоксазолинов, изоксазолов, пиразолинов и некоторые другие, обладающие большими синтетическими возможностями, особенно благодаря, как пишет соискатель, «скрытому эквиваленту функциональных групп». В качестве синтетической матрицы особое внимание привлекли производные на основе азабицикло[2.2.1]гептена, отметим, например, т.н. циклический лактам Винса – универсальный химический прекурсор для синтеза на его основе ряда важнейших лекарственных препаратов. В синтетическом плане изучение химических особенностей превращения таких структур позволяет оценить стерео- и региохимические особенности модификации С=C связи в результате электрофильного циклоприсоединения и оценить влияние гетероатома на строение продуктов раскрытия бициклических структур. К сожалению, как справедливо указывает соискатель, в литературе, несмотря на ряд обзоров, отсутствуют данные, обобщающие богатые синтетические возможности азабицикло[2.2.1]гептенов и их производных. Поэтому общая задача, поставленная Солодовниковой Т.А., – синтез изоксазолинов, пиразолинов и ряда подобных гетероциклов, связанных с азабициклогептеном, изучение регио-, стерео- и хемоселективности реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилоксидов к производным азабицикло[2.2.1]гептена, изучение реакции аза-Дильса-Альдера на примере циклоприсоединения 1,2-

диаза-1,3-диенов к норборнену и 7-азабензборборнадиену является **актуальной** и имеющей важное **практическое значение**.

Общая структура работы. Диссертационная работа построена по классической схеме и состоит из семи частей: введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения, списка цитируемой литературы и приложения. Диссертация изложена на 200 листах машинописного текста, содержит 37 таблиц, схемы реакций и рисунки. Список цитируемой литературы включает 194 наименования. Для диссертационных работ, выполненных в области органической химии, такую структуру можно считать оптимальной.

Литературный обзор (Глава 2) достаточно объемный (45 стр.) и содержит все необходимые данные, относящиеся к данному исследованию. Он логично включает практически все основные работы как о синтезе самих азабицикло[2.2.1]гептенов, гептадиенов, так и их основных производных. Причем, если о их синтезе и применении имеется достаточно много литературных сведений, то с синтезом бициклических производных в реакциях циклоприсоединения ситуация выглядит скромнее, что достаточно хорошо отражено соискателем в разделе II.2 литературного обзора. Завершает литературный обзор глава II.3, которая представляется наиболее сложной для анализа, это методы раскрытия азабициклического каркаса с разрывом связей C-N, C-O и N-O. В каждом разделе литературного обзора проанализированы наиболее характерные способы синтеза производных азабицикло[2.2.1]гептенов, проведен критический анализ этих работ. Так, например, можно отметить достаточно сложную схему 2 на стр. 42 диссертации, где предложен механизм образования соединения **174** (нумерация как в диссертации). Хочется особо подчеркнуть, что соискателю удалось хорошо разобраться в довольно разноплановых работах и представить их в выгодном для себя свете. В целом литературный обзор дает правильное представление об успехах и проблемах в этой области, включает более чем

достаточное количество литературных ссылок (около 110), причем много ссылок 5 – 10-и летней давности, удачно иллюстрирован и, главное, подготавливает читателя к последующему обсуждению собственных экспериментальных результатов.

Центральная часть работы, обсуждение собственных результатов, логично начинается с изучения 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилоксидов и нитрилиминов к производным азабициклогептена с электроноакцепторными заместителями у атома азота (раздел III.1). Эта глава представляется центральной в диссертационной работе, которая начинается с подробного анализа разных путей синтеза изоксазолинов, для последующего электрофильного присоединения к 2-азанорборненам. Достаточно подробно представлены 3 пути (на схеме 2) синтеза региоизомерных изоксазолинов (**8a-c** – **10a-c**, здесь и далее нумерация как в автореферате), где четко показано, что конечный результат зависит от стерических и электронных факторов. К сожалению, при использовании азатрициклооктана **19** с тетрафторборатом нитрозония не удалось получить целевой изоксазолин **21**, поэтому соискателем была реализована другая схема для синтеза изоксазолинов: 1,3-диполярное циклоприсоединений нитрилоксидов к азабициклоалкенам, которая и была успешно выполнена. Важно, что выходы реакций зависели как от строения диполярофила, так и 1,3-диполя. В результате сделан достоверный вывод о том, что реакция проходит нерегиоселективно и приводит к продуктам с экзо-расположением изоксазолинового кольца, причем независимо от природы защитной группы у атома азота. Более сложно проходит синтез изоксазолинов и пиразолинов, конденсированных с 7-азабензборборнадиенами (раздел III.2), т.к. пиразолины (соединения **33a-d**) подвергаются распаду с образованием пиразолов (*retro*-реакция Дильса-Альдера). При этом важно, что уменьшение электроноакцепторных свойств заместителей в нитрилоксиде существенно влияет на хемоселективность атаки по двойной связи, содержащей электроноакцепторные группы. Казалось, что ситуация станет ещё более

сложной, когда в третье положение 2-азанорборненов введут атом кислорода, однако оказалось, что это не влияет на регио- и стереохимический результат реакции: образуются два региоизомера **48a-h** и **49a-h** в соотношении 1:1 с экзо-расположением изоксазолинового кольца. В главе III.2 хочется отметить удачное применение фенилселенилбромиды, который присоединяется к 7-азанорборнадиенам с образованием продуктов 1,2-транс-присоединения по двойной связи, а далее удаляется, фактически выполняя функцию защитной группы. Такой прием позволил получить ряд оригинальных изоксазолов и изоксазолинов (**61**, **64**). Завершает главу обсуждений результатов раздел III.3, где представлены синтезы тетрагидропиридазинов, конденсированных с азабициклическим каркасом путем циклоприсоединения 1,2-диаза-1,3-диенов к производным норборнена. Важно, что реакция проходит стереоселективно с образованием продуктов с экзо-расположением гетероциклического фрагмента. В обсуждении результатов присутствует достаточно много многостадийных схем реакций, которые часто носят умозрительный характер и строго не доказаны, однако с учетом стандартных представлений, они могут быть приняты как достоверные.

В экспериментальной части диссертации (Глава IV) приведены все необходимые данные для синтеза целевых соединений и последующих продуктов, так что при желании они могут быть надежно воспроизведены. При этом самое благоприятное впечатление производит то, что соискатель озаглавил каждый смысловой раздел экспериментальной части (разделы IV.2-8), что очень удобно для читателя. Представленные синтезы полученных в работе соединений являются достаточно сложными и потребовали известного мастерства соискателя.

В целом работа выполнена на самом высоком экспериментальном уровне с привлечением современных инструментальных методов исследования, например, различных вариантов спектроскопии ЯМР на ядрах ^1H и ^{13}C , в том числе двумерной, масс-спектрометрии и др. Выводы логично вытекают из

представленных результатов работы, а приведенные публикации (индексируемые в базе данных Web of Science, Scopus и РИНЦ) подтверждают высокий уровень полученных результатов. **Автореферат полностью отражает основное содержание диссертации. Достоверность и новизна выдвинутых научных положений, выводов и рекомендаций не вызывают сомнений.**

Научная новизна работы Солодовниковой Т.А. заключается в том, что проведено систематическое исследование синтеза многочисленных азабициклических производных с использованием реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения и аза-Дильса-Альдера; подробно изучены и доказаны регио- и стереохимические особенности этих взаимодействий; предложены практические условия синтеза продуктов бромселенирования 2-азанорборненов для получения изоксазолов, конденсированных с 2-азабициклическим каркасом.

Практическая значимость проведенного исследования заключается в том, что предложены практически значимые пути модификации 2- и 7-азабициклоалкенов, 3-аза-2-оксабициклогептенов нитрилоксидами и нитрилиминами в реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения.

Работа Солодовниковой Т.А. представляет интерес для исследований в различных областях органической, биоорганической, фармакологической химии и ряде других междисциплинарных направлениях. **Все исследования выполнены лично автором или при её непосредственном участии.**

Рецензируемая работа лишена серьезных недостатков. Тем не менее, можно сделать ряд критических замечаний, не носящих принципиального характера. Так, в ряде мест диссертации, к сожалению, присутствуют лишь упоминания о том, что «азабициклический каркас входит в состав лекарственных средств и искусственного, и природного происхождения», «Производные пиразолина проявляют широкий спектр биологической активности, обладая противовоспалительным, противомикробным, ...»,

производные тетрагидропиридазина являются «ингибиторами нейротрансмиттеров, ингибиторы нейрамидазы вирусов гриппа...» и вообще представляют интерес для медицинской химии, поэтому очень хотелось бы увидеть реальные результаты биологических испытаний, хотя бы для некоторых таких производных. На стр. 12 и 24 автореферата (и в соответствующих местах диссертации) упоминаются устойчивые «аддукты» (например, соединения **32a-i**), которые, по-видимому, являются обычными продуктами реакций. На стр. 8 не понятно, для чего и откуда взялся азатрициклооктан **19**, видимо он должен был подтвердить пути **A** и **B** на схеме 2, но вот что в итоге получилось?: «не исключалось образование продуктов **22**, **23**», а «целевой изоксазолин **21** выделить не удалось». Я бы посоветовал более четко сравнить в данных реакциях реакционную способность (хемиоселективность, регионаправленность) важных норборненов, содержащих атом азота в «ключевых» положениях 2 и положении 7. На стр. 16 читателя интригуют тем, что «Введение кислорода в третье положение 2-азанорборненов открывает дополнительные синтетические возможности: ...», однако далее эти «дополнительные синтетические возможности» никак не обсуждаются и не применяются. Хотелось бы более подробно обсудить *ретро*-механизм реакции Дильса-Альдера, т.к. из общих положений известно, что *ретро*-реакция Дильса-Альдера (циклоэлеминирование) обычно проходит легко, если прямая реакция Д.-А. идет трудно. На стр. 19 неправильный номер под структурой на схеме реакции: это не **6b**, а **5b**. В Заключении выводы 2 и 3 по смыслу можно вполне объединить в один вывод. В диссертации и автореферате имеется незначительное количество опечаток. Приведенные замечания носят рекомендательный и уточняющий характер, и нисколько не умаляют существа большой проделанной работы.

Диссертация отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В. Ломоносова к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук. Содержание диссертации соответствует *паспорту* специальности 1.4.3. – «Органическая химия» (по

химическим наукам), а именно пунктам 1 – Выделение и очистка новых соединений и 7 – 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 Солодовникова Татьяна Александровна заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. – «Органическая химия».

Официальный оппонент

Заведующий кафедрой органической химии Института биологии и химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный педагогический университет»,
доктор химических наук,
профессор

Грачев Михаил Константинович

Специальности, по которым официальным оппонентом защищены кандидатская диссертация: 02.00.03 - Органическая химия и докторская диссертация: 02.00.08 - Химия элементоорганических соединений.