

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию

Солодовниковой Татьяны Александровны

«Азабициклоалкены в синтезе новых гетероциклических соединений»,
представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по
специальностям 1.4.3. – Органическая химия.

Диссертация Солодовниковой Татьяны Александровны посвящена разработке методов направленного синтеза новых гетероциклических соединений на основе производных азабициклогептена. Известно, что гетероциклические системы, которые обладают потенциальной биологической активностью и, в то же время, могут быть использованы как синтетические эквиваленты функциональных групп в дальнейших синтезах представляют особый интерес. Уникальными возможностями в этом отношении обладают производные азабицикло[2.2.1]гептена, на основе которых в результате реакций циклоприсоединения могут создаваться новые гетероциклические системы, а наличие гетероатома позволяет проводить реакции раскрытия бициклической структуры и получать биологически активные соединения, в том числе, аминоспирты или карбоциклические аналоги нуклеозидов. Интересной особенностью таких соединений является также и то, что для них могут проявляться стереохимические особенности характерные для превращений бициклогептановых системах (образование продуктов *экзо*- и *эндо*-присоединения, перегруппировки типа Вагнера-Меервейна). Все это говорит о безусловной актуальности предпринятом в диссертационной исследовании Солодовниковой Т.А. изучении химии производных азабицикло[2.2.1]гептена.

Переходя к оценке **новизны** полученных результатов, необходимо особо отметить четкий системный подход, который был осуществлен автором для

достижения поставленной цели. В работе для проведения исследования было синтезировано 7 типов модельных азабициклоалкенов, изучен синтез изоксалинов и пиразолинов, конденсированных с 2-азабицикло[2.2.1]гептеном, 7-азабензонорборнадиеном и 3-аза-2-оксабицикло[2.2.1]гептеном, исследована хемоселективность 1,3-диполярного циклоприсоединения к 7-азабицикло[2.2.1]норборнадиену, а также изучена возможность синтеза изоксазолов и тетрагидропиридазинов, конденсированных с азабициклическим каркасом.

В первой части работы детально была изучена возможность синтеза изоксазолинов, конденсированных с 2-азабицикло[2.2.1]гептеном. И хотя автору не удалось осуществить синтез таких соединений на основе раскрытия циклопропанового кольца в циклопропанах, содержащих азабициклогептановый фрагмент, большая серия целевых изоксазолинов была получена реакцией биполярного циклоприсоединения нитрилоксидов к азабицикло[2.2.1]гептенам. При этом было изучено влияние заместителей на регио- и стереохимические особенности этой реакции и показано что во всех случаях реакция протекает с образованием двух региоизомеров (примерно в равных количествах) с экзо-расположением изоксазолинового цикла. В работе удалось получить изоксазолины с легко модифицируемыми функциональными группами (Br, COOEt), причем наличие двух сложноэфирных групп в азабициклоалкене хотя и не изменяет ни направления реакции, ни соотношения региоизомеров, но повышает выход целевого продукта. Впервые было изучено диполярного присоединения к 2-азабицикло[2.2.1]гептенам нитрилиминов. Оказалось, что эта реакция также протекает исключительно с образованием продуктов с экзо-расположением пиразолинового кольца и с образованием двух региоизомеров.

Аналогичный стереохимический результат был получен в результате взаимодействия 7-азабензонорборнадиенов с гидроксамоилхлоридами в

присутствии триэтиламина. Впервые изученное присоединение нитриллиминов к 7-азабензонорборналиенам протекает гладко с образованием единственного изомера с *экзо*-расположением пиразолинового кольца, однако, в отличие от изоксазолинов данного типа, пиразолины неустойчивы и со временем подвержены *ретро*-реакции Дильса-Альдера.

Детально было изучена хемселективность присоединения нитрилоксидов к производным 7-азабензонорборнадиена с этоксикарбонильными группами во 2 и 3 положениях бицикла. В результате реакции были выделены только продукты *ретро*-реакции Дильса-Альдера из первоначально образующихся изоксазолинов и показано, что, при уменьшении электроноакцепторных свойств заместителя в нитрилоксиде, основным направлением реакции становится присоединение по двойной связи, содержащей электроноакцепторные заместители. По аналогичному маршруту протекает и реакция азанорборнадиена с нитриллиминами.

Существенный интерес представляет изучение реакции диполярного циклоприсоединения с 3-аза-2-окса-бицикло[2.2.1]гепетенами, так как наличие кислорода в бицикле открывает дополнительные синтетические возможности и позволяет получать аминолы и карбоциклические аналоги нуклеозидов. Следует подчеркнуть пиразолины подобного типа синтезированы впервые и представляет существенный интерес дальнейшее изучение их свойств.

Один из центральных этапов этой работы связан с изучением возможности синтеза изоксазолов из синтезированных изоксазолинов. Было изучена несколько путей синтеза этих гетероциклов и показано, что путь, основанный на бромселенировании азабензоборнадиенов с последующим дегидробромированием, позволяет синтезировать желаемые изоксазолы. О сложности исследования, выполненного Солодовниковой Т. А., говорят результаты, полученные на следующем этапе работы. При попытке перенести предложенный метод синтеза изоксазолов из 7-

азабензоборнадиена на 2-азанорборнены реакция идет по другому маршруту: на стадии бромселенирования происходит перегруппировка Вагнера-Меервейна, фенилселенильная группа оказывается в мостиковом положении и синтез изхоксазолов становится невозможным. В то же время, на основании полученных данных, автор предлагает потенциальный путь синтеза нужных продуктов транс-бромселенирования с использованием в качестве субстратов 2-азанорборненов с электроакцеторными группами в положениях 2 и 3 бицикла.

На последнем этапе работы были синтезированы неизвестные ранее тетрагидропиридазины, конденсированные с азобицилическим каркасом, в результате реакции 4+2-циклоприсоединения 1,2-диаза-1,3-диенов с 2-азанорборненом и 7-азабензонорборнадиеном. Реакции протекают с высокими выходами, стереоселективно с образованием продуктов экзо-присоединения.

Говоря о **новизне** и **достоверности полученных в работе экспериментальных данных**, следует подчеркнуть, что и индивидуальность, и строение полученных соединений (в работе синтезировано более 110 новых соединений) однозначно доказаны на основании масс-спектров, двумерных и одномерных ЯМР-спектров на ядрах ^1H , ^{13}C и данных РСА. Подчеркну – обсуждение спектральных данных дано на высоком уровне, сопровождается необходимыми для облегчения восприятия иллюстрациями, а сделанные на основании этого обсуждения выводы о структуре исследованных соединений не вызывают сомнений.

Краткий перечень основных полученных результатов, безусловно, говорит об успешном решении основных задач поставленных в диссертационной работе Солодовниковой Т. А. Сделана большая, хорошая и нужная работа с большим теоретическим и практическим потенциалом и у меня имеется лишь несколько **замечаний и пожеланий**, которые, впрочем,

не снижают её высокой научной значимости и не влияют на достоверность результатов.

Значительная часть работы была посвящена изучению нитрозирования фенилциклопропанов, что ничего не дало для разработки подхода к синтезу целевых изоксазолинов. Целесообразно, по моему мнению, было более подробно изучить нитрозирование азабициклогептенов, содержащих циклопропановый фрагмент (соединение **24** в диссертации), с использованием различных нитрозирующих агентов. По крайней мере, можно было понять основные направления превращений азанорборненов в этой реакции. Далее, в работе впервые синтезированы пиразолины на основе 3-аза-2-окса-бицикло[2.2.1]гептенов, которые несомненно обладают интересными синтетическими свойствами, и можно было, например, изучить возможность синтеза аминолов на их основе. Синтезированные в работе перегруппированные селениды также требуют дальнейшего изучения, так как с ними возможны неожиданные перегруппировки Вагнера-Меейрвейна. Конечно, последние замечания носят дискуссионный характер и только говорят о том, что здесь, как и в каждой хорошей работе, заложены направления для дальнейших исследований. В работе имеется заметное количество неточностей и опечаток, что, впрочем, не сказывается на ее восприятии при анализе.

Говоря о диссертации в целом, она построена по традиционной, классической схеме. Главы «Литературный обзор», «Обсуждение результатов» и «Экспериментальная часть» весьма пропорциональны по объему, диссертация хорошо и аккуратно оформлена, сделанные выводы диссертации в целом четко сформулированы, их новизна и достоверность не вызывают сомнений, **а новые методы гетероциклов на основе азабициклоалкенов** найдут применение в органической химии. С содержанием диссертации следует ознакомить Институт элементоорганической химии им. А.Н. Несмеянова РАН (г. Москва),

Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН (г. Москва), Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова Казанского научного центра РАН (г. Казань), Санкт-Петербургский государственный университет, химический факультет, НИОХ СО РАН им. Н.Н. Ворожцова (г. Новосибирск).

В целом, с учетом всего вышесказанного, по актуальности, объему выполненных исследований, новизне полученных результатов, методам исследования и практической значимости диссертация отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М. В. Ломоносова к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук. Содержание диссертации соответствует паспорту специальностей 1.4.3. – «Органическая химия», а именно пунктам 1 – *Выделение и очистка новых соединений*, 2– *Открытие новых реакций органических соединений и методов их исследования*, 7 – *Выявление закономерности «структура – свойство»*, 10– *Исследование стереохимических закономерностей химических реакций и органических соединений*,. 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 специальностям 1.4.3. – «Органическая химия».

Официальный оппонент

доктор химических наук, профессор

главный научный сотрудник, кафедра химии нефти и органического катализа Химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»

Ковалев Владимир Васильевич

22 мая 2024

Контактные данные:

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

Адрес места работы: 119991, г. Москва, ГСП-1, Ленинские горы, д. 1, стр. 3, МГУ имени М.В. Ломоносова, Химический факультет