

## ОТЗЫВ

официального оппонента Газиевой Галины Анатольевны  
на диссертационную работу Солодовниковой Татьяны Александровны на тему  
«Азабициклоалкены в синтезе новых гетероциклических соединений»,  
представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по  
специальности 1.4.3 – органическая химия.

Диссертационная работа Солодовниковой Татьяны Александровны посвящена разработке методов синтеза новых гетероциклических соединений, сочетающих в своем составе конформационно жесткий каркас азаборнана и фрагменты легко модифицируемых гетероциклов, таких как изоксазолин, изоксазол, пиразолин и тетрагидропиридазин. Такое сочетание фрагментов в синтезированных соединениях, с одной стороны, позволяет рассчитывать на проявление ими биологической активности. С другой стороны, используемые гетероциклические фрагменты являются скрытыми эквивалентами функциональных групп и могут подвергаться дальнейшей модификации для получения новых продуктов с практически полезными свойствами. Таким образом, диссертационное исследование «Азабициклоалкены в синтезе новых гетероциклических соединений» несомненно является **актуальным и практически значимым**.

Работа, изложенная на 200 страницах машинописного текста, построена традиционно и состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка цитируемой литературы, включающего 194 наименования.

**В литературном обзоре** рассмотрены методы синтеза и реакции циклоприсоединения 2-азабицикло[2.2.1]гептенов, 2-окса-3-азабицикло[2.2.1]гептенов и 7-азабицикло[2.2.1]гептадиенов, а также методы раскрытия азабициклического каркаса с разрывом связей C-N, C-O и N-O. Содержание обзора литературы соответствует теме диссертации и гармонично связано с практической частью работы. В заключение литературного обзора сделаны обоснованные выводы о доступности азабициклогептенов и

возможности использования их в качестве субстратов в органическом синтезе. В то же время реакции циклоприсоединения по двойной связи азабициклогептенов изучены недостаточно. В связи с этим **цель работы** заключалась в разработке методов синтеза новых изоксазолинов, пиразолинов, изоксазолов, тетрагидропиридазинов, конденсированных с азабициклическим каркасом, а также исследовании стерео- и региохимических особенностей изучаемых реакций.

Татьяна Александровна проделала большую синтетическую работу, на начальном этапе которой исследовались два подхода к синтезу изоксазолинов, конденсированных с азабициклическим каркасом: раскрытие циклопропанового цикла нитрозирующими реагентами и циклоприсоединение нитрилоксидов к алкенам. Синтез целевых соединений удалось осуществить с использованием второго подхода – циклоприсоединения нитрилоксидов к 2-азабицикло[2.2.1]гептенам и 2-окса-3-азабицикло[2.2.1]гептенам. В результате получены две серии изоксазолинов, конденсированных с 2-аза- и 2-окса-3-азанорборнанами. Показано, что циклоприсоединение происходит стереоспецифично с *экзо*-стороны, но нерегиоселективно с образованием двух региоизомеров, которые разделяли хроматографически. Предложенный подход оказался эффективным для получения изоксазолинов, конденсированных с 11-азабензонорборнадиеном. Получена серия новых продуктов *экзо*-циклоприсоединения с хорошими выходами. 7-Азанорборнадиены также вступали в реакцию с нитрилоксидами, но аддукты циклоприсоединения оказались неустойчивыми и подвергались ретро-реакции Дильса-Альдера с образованием моноциклических производных пиррола и 1,2-оксазола.

Наряду с реакциями с нитрилоксидами, в работе исследованы реакции циклоприсоединения азанорборненов с нитрилиминами. Циклоприсоединение к 2-аза- и 2-окса-3-азанорборненам протекало аналогично с *экзо*-стороны с образованием двух региоизомеров, которые необходимо делить хроматографически. Для 7-азанорборнадиенов наличие конденсированного бензольного кольца обеспечивает возможность выделения продуктов циклоприсоединения, однако при хранении они довольно быстро распадаются с выделением моноциклических пиразолинов. Бициклические 7-

азанорборнадиены, вступая в реакцию с нитрилиминами, далее подвергались ретро-реакции Дильса-Альдера с образованием моноциклических производных пиррола и пиразола.

В результате исследования нескольких подходов к синтезу изоксазолов, конденсированных с азабициклическим каркасом, была предложена последовательность реакций N-Вос-азабензорборнадиена с фенилселенбромидом, диазабицикло[5.4.0]ундец-7-еном, фенилнитрилоксидом и пероксидом водорода, которая привела к целевому конденсированному изоксазолу.

Заключительная часть работы посвящена исследованию реакции норборнена и азанорборненов с 2-бром-1-фенилэтилиденгидразидами в присутствии основания, посредством которой получены первые представители тетрагидропиридазинов, конденсированных с азабициклическим каркасом.

Значительное внимание в работе автор уделяет доказательству строения синтезированных соединений с использованием одно- и двумерной спектроскопии ЯМР.

В Экспериментальной части работы приведены методики получения соединений, их спектральные и физико-химические характеристики. Все синтезированные вещества охарактеризованы комплексом физико-химических методов анализа; для одного соединения получены данные рентгеноструктурного анализа.

**Научная новизна и практическая значимость** исследования не вызывают сомнений. В работе 1) продемонстрирована возможность модификации 2-азабициклоалкенов, 7-азабициклоалкенов и 3-аза-2-оксабициклогептенов нитрилоксидами и нитрилиминами в реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения; 2) впервые изучены регио- и стереохимические особенности взаимодействия 2-азанорборненов, 2-окса-3-азанорборненов и 7-азабензорборнадиенов с нитрилиминами; 3) изучена хемоселективность взаимодействия 7-аза-2,3-ди(алкоксикарбонил)норборнадиенов с нитрилоксидами и нитрилиминами; 4) предложен новый метод, который позволяет получать конденсированный с азабициклическим каркасом изоксазол; 5) предложен метод введения

шестичленного гетероциклического фрагмента в структуры 11-азабензнорборнадиена и 7-азанорборнена по реакции [4+2]-циклоприсоединения 1,2-диаза-1,3-диенов.

**Достоверность** полученных в работе результатов определяется использованием для идентификации новых соединений комплекса физико-химических методов анализа: одномерной и двумерной ЯМР спектроскопии, масс-спектрометрии высокого разрешения и рентгеноструктурного анализа. Работа прошла апробацию на российских и международных конференциях. По материалам диссертационной работы опубликованы 3 статьи в российских и международных научных изданиях, индексируемых международными базами данных (Web of Science, Scopus) и рекомендованных диссертационным советом МГУ для публикации результатов диссертационных работ.

Таким образом, на основании анализа текста работы и публикаций автора можно заявить, что цель работы, сформулированная в постановочной части, автором достигнута, а сопутствующие ей задачи выполнены. **Представленные в работе научные положения, выносимые на защиту, выводы и заключения являются обоснованными и в полной мере следуют из текста обсуждения результатов.** Автореферат и публикации отражают основное содержание диссертации.

Содержание диссертации **соответствует специальности 1.4.3** – Органическая химия по направлениям (1) Выделение и очистка новых соединений, (3) Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул, (10) Исследование стереохимических закономерностей химических реакций и органических соединений.

**По работе имеется ряд вопросов и замечаний, в основном дискуссионного характера, которые не снижают общее положительное впечатление от исследования:**

1) Схемы в диссертации практически не пронумерованы, в автореферате также значительная часть схем не имеет номеров.

2) Чем обусловлено использование термина селененирование, а не селенирование?

3) В Литобзоре при нумерации соединений пропущены номера 133-144.

4) N-Гидроксибензимидаилхлориды **29a-c**, изображенные на верхней схеме на стр. 64 и названные на стр. 63 1,3-диполями, являются не диполями, а их предшественниками.

5) Для региоизомеров **30** и **31**, которые удалось разделить методом колоночной хроматографии, следовало указать выход каждого изомера после разделения. То же самое касается региоизомерных пар **35** и **36**, **61** и **62**, **63** и **64**. Были ли они разделены полностью, или значительная часть фракций содержала смеси?

6) На стр. 80 выражено сожаление о невозможности однозначно соотнести данные ЯМР-спектров со строением региоизомеров **61-64**, однако в экспериментальной части спектры отнесены к конкретным изомерам.

7) На стр. 80 отмечается, что полученные изоксазолы и пиразолы устойчивы в нормальных условиях. Более корректно было бы указать конкретную температуру и, если нужно, другие параметры.

8) В Экспериментальной части некоторые соединения не пронумерованы, что вызывает трудности при чтении. Пиразолины **41**, образующиеся в реакции азабензонорборнадиенов с нитрилиминами наряду с гетероциклами **40**, при описании синтеза последних (стр. 144-145) вообще не упоминаются, а их описание появляется только на стр. 148 в качестве продуктов реакции 7-азанорборнадиенов с нитрилиминами.

9) В работе встречаются опечатки, ошибки в нумерации соединений, несовпадение выходов в Обсуждении результатов и в Экспериментальной части (для соединений **40d**, **69**, **75**).

**Заключение по диссертационной работе в целом.** По актуальности поставленных задач, научной новизне, теоретической и практической значимости, степени обоснованности выводов, объему выполненных исследований диссертация отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В. Ломоносова к работам подобного рода. Содержание диссертации соответствует специальности 1.4.3 – Органическая химия (по химическим наукам). Диссертация также соответствует критериям, определенным пп. 2.1-2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В.Ломоносова,

утвержденным приказом ректора от 19.01.2023 с изменениями, внесенными приказом от 20.12.2023, и оформлена согласно требованиям Положения о совете по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата химических 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:***

доктор химических наук,  
ведущий научный сотрудник  
лаборатории азотсодержащих соединений  
ФГБУН Институт органической химии  
им. Н.Д. Зелинского РАН (ИОХ РАН)

Газиева Галина Анатольевна

«22» мая 2024 г.

Специальность, по которой официальным  
оппонентом защищена диссертация 02.00.03 – «органическая химия»

Адрес официального места работы:

119991, г. Москва, Ленинский проспект, 47

Подпись д.х.н. Газиевой Г.А. удостоверяю

Ученый секретарь ИОХ РАН,  
кандидат химических наук

Коршевец Ирина Константиновна