

ОТЗЫВ официального оппонента
на диссертацию Ивановой Ольги Александровны
«Донорно-акцепторные циклопропаны в синтезе карбо-
и гетероциклических соединений»,
представленную на соискание ученой степени доктора химических наук
по специальности 1.4.3. — Органическая химия

Диссертационная работа Ивановой Ольги Александровны выполнена в очень активно развивающейся области синтетической органической химии, химии циклопропанов, и посвящена разработке на основе одной из разновидностей производных этих углеводородов, а именно донорно-акцепторных циклопропанов (ДАЦП), новых подходов к классам соединений, представляющих интерес для медицины. Пополнение инструментария препаративной органической химии реакциями, позволяющими формировать сразу несколько углерод-углеродных связей, достигая значительного усложнения структуры в одну синтетическую операцию с высокой хемо-, регио- и стереоселективностью, является одной из самых актуальных задач современного органического синтеза. Представленная работа безусловно **актуальна** в разрезе текущих вызовов для препаративной органической химии как основного «поставщика» синтетических биологически активных препаратов для разных областей, поскольку именно такие высоко конструктивные домино-процессы наиболее характерны для главных объектов этого исследования, донорно-акцепторных циклопропанов, и обусловлено это уникальными особенностями их строения. Описанные в диссертации реакции ДАЦП являются новыми процессами, для которых предложены обоснованные механизмы, что определяет безусловную высокую **научную новизну** работы. Все успешно реализованные направления этого исследования завершаются синтезом серий новых ациклических, карбо- и гетероциклических структур, для которых вполне прогнозируемы конкретные типы полезной биологической активности, и соответственно, те области, в которых они могут представлять особый практический интерес. Констатируя высокую **практическую значимость** проведенного исследования, хотелось бы особо отметить нетривиальность строения значительной части синтезированных в работе соединений при отсутствии альтернативных путей их получения.

Вся работа, за несколькими исключениями, сфокусирована на исследовании реакционной способности ДАЦП в присутствии кислот Льюиса. Эти реакции идут в несколько стадий через карбокатионные интермедиаты, которые генерируются под действием кислоты Льюиса либо из самого ДАЦП, либо в результате присоединения его комплекса с кислотой Льюиса к субстрату, в роли которого может, в частности, выступать и другая молекула ДАЦП. Два разных способа генерирования из ДАЦП карбокатионных интермедиатов, которые можно контролировать варьированием природы кислоты Льюиса, а также богатая реакционная способность самих карбокатионов, определяет впечатляющую широту представленной в работе химии, разнообразие синтезированных продуктов и общий объем выполненной экспериментальной работы. Действительно, диссертационное исследование очень большое и по охвату включенного в него материала, и по глубине его анализа. Достаточно сказать, что в работе проведено скрупулезное исследование порядка 25 новых реакций, новизна которых носит концептуальный характер. Все эти реакции можно подразделить на две большие группы, одна из которых посвящена межмолекулярным реакциям ДАЦП, а к другой относятся внутримолекулярные процессы. Среди межмолекулярных реакций особо подробно изучены (3+4)-циклоприсоединение к 1,3-дифенилизобензофурану и антрацену, (3+2)-циклоприсоединение к ациклическим 1,3-диенам, циклогекса-1,3-диену, норборнадиену, алкенам и нитрилам. К особой группе исследованных межмолекулярных реакций ДАЦП относятся их циклоприсоединения к трехчленным циклам, к коим относятся сами ДАЦП, а также диазиридины. Еще одна группа межмолекулярных процессов с участием ДАЦП – это промотируемые кислотами Льюиса присоединение N-нуклеофилов. Их реакции с первичными аминами и фенилгидразином, легли в основу синтеза функционализированных азотистых гетероциклов ряда пирролидин-2-она, бензо[*c,e*]пирроло[1,2-*a*]азепина, бензо[*g*]индолизидина, изоиндолина, бензо[*b*]пирролизидина и пиридазина. Очень необычные и впечатляющие результаты получены автором при исследовании реакции ДАЦП с аммиаком в отсутствие кислот Льюиса, позволившие предложить простой способ синтеза γ -замещенных γ -аминомасляных кислот. Они в очередной раз демонстрируют поистине огромный синтетический потенциал ДАЦП в синтезе не только карбо- и гетероциклических структур, но и ациклических соединений высокой прикладной значимости. Этот тезис в полной мере подтверждается не менее интересными

результатами и по внутримолекулярным реакциям ДАЦП, которые реализуются под действием кислот Льюиса. Эта часть работы также характеризуется впечатляющим разнообразием трансформаций, которые удалось успешно вписать в разрабатываемую автором общую синтетическую ДАЦП-стратегию. В частности, были найдены условия для двух изомеризаций ДАЦП: циклопропан-пропеновой и винилциклопропан-циклопентеновой. Эти реакции дают стабильно хорошие выходы продуктов и вполне могут быть рекомендованы для синтеза соответственно стирилмалонатных производных и циклопент-3-ен-1,1-дикарбоновых эфиров и их аналогов. Примечательно, что в последнем примере этот метод позволяет в некоторых случаях эффективно управлять изомеризацией и направлять процесс в сторону нужного циклопентенового изомера простой заменой кислоты Льюиса, что, несомненно, придает дополнительную ценность разработанному методу. Особой оценки заслуживают разделы диссертации, посвященные другому типу внутримолекулярных реакций ДАЦП – их циклизациям. В этой части работы диссертантке удалось не только в очередной раз продемонстрировать мощный синтетический потенциал этих соединений, но и использовать циклопропановую химию для формулировки новых теоретических представлений циклообразования в органических реакциях. Одна из идей, которую здесь удалось блестяще воплотить, заключалась в введении дополнительной функциональной группы в *орто*-положение донорного ароматического заместителя циклопропана и вовлечении его в циклизацию с раскрытием циклопропанового кольца. Существенно то, что участвовать в таких трансформациях оказались способны как нуклеофильные, так электрофильные группы, что неимоверно расширяет границы применимости этого подхода к синтезу разнообразных гетероциклических продуктов расширения циклопропанового кольца. При расширении циклопропан, в зависимости отфильности введенного заместителя, может выступать и в качестве C2-синтона, как например в синтезе бензофуранов из 2-гидроксиарильных ДАЦП, и в качестве C3-синтона, как например в синтезе дигидронафталинов из 2-(бромметил)арильных ДАЦП. Другие направления расширения циклопропанового кольца были реализованы с участием акцепторной группы ДАЦП, в которых циклопропановое кольцо выступает в роли исключительно C3-синтона. Эта идея была воплощена в синтезах γ -бутиролактонов, изоксазолинов, пирролидин-2-онов и тетрагидробенз[*b*]азепинов.

Из всего представленного оригинального материала все же хотелось бы выделить три его части, которые производят наиболее сильное впечатление. К ним относится, конечно, экспериментальные и теоретические исследования б-эндотет-циклизации *N*-алкил-*N*-арилкарбамоилзамещенных циклопропанов в тетрагидро-2*H*-бенз[*b*]азепин-2-оны, а также экспериментальные исследования химии индолсодержащих ДАЦП и синтеза на основе (3+3)-циклоприсоединения ДАЦП к диазиридинам. Это, на мой взгляд, именно те места, где в наибольшей степени проявляются красота и изящество циклопропановой химии.

Безусловным украшением работы является ее часть, посвященная исследованию механизмов новых реакций с использованием оптически активных ДАЦП. Полученные таким образом стереохимические доводы в пользу предложенных реакционных механизмов в разделах 1.1.1.В, 2.3.С, 3.1 и 3.2, действительно трудно оспорить. Помимо это в работе очень удачно были привлечены результаты DFT расчетов, в частности, при трактовке механизма образования тетрагидробенз[*b*]азепинонов из *N*-арилциклопропанкарбоксамидов.

Практически все типы полученных из ДАЦП соединений обладают значительным синтетическим потенциалом и их можно рассматривать как ценные полупродукты для органического синтеза. Во многих разделах работы изучались постсинтетические трансформации этих соединений, которые в полной мере подтвердили это суждение. Наиболее яркие из них это синтез 1,4-метанобензо[*c*]оксепинов в разделе 2.3.А и тетрагидродибензо[*c,e*]пирроло[1,2-*a*]азепинов в разделе 3.3.

Материал диссертации изложен на 355 страницах, включая экспериментальную часть и список литературы, насчитывающий 626 ссылок. Общая структура представленного материала очень четко организована. Анализ литературных данных по теме работы не выделен в отдельный раздел, а распределен по соответствующим разделам, посвященным обсуждению полученных результатов. С учетом обилия обнаруженных в рамках этой работы реакций ДАЦП, расположение аналитического обзора литературы непосредственно перед обсуждением каждой темы действительно выглядит наиболее рациональным. Текст написан хорошим, понятным языком и, что приятно, в нем полностью отсутствуют ошибки, мешающие быстрому и корректному восприятию материала. Очень удобно проведена дифференциация библиографии в тексте на авторские ссылки и на остальные.

Среди *замечаний* к оформлению рукописи, можно упомянуть незначительные опечатки (стр. 24, 35, 42, 48, 58, 60, 74, 80, 106, 153, 177, 182, 192, 209, 105), сбой нумерации соединений **18** на странице 48 и соединения **28q** на странице 75. На странице 83 в заголовке раздела 2.2.С “Синтез циклопропанов **38**, содержащих в *орто*-положении ароматического заместителя тиольную группу” логичнее было бы заменить словосочетание «тиольную группу» на «защищенную тиольную группу», поскольку свободные тиолы получить так и не удалось. Поскольку большинство синтезированных в работе соединений имеют довольно сложные для восприятия систематические названия было бы целесообразно сопроводить их физические и спектральные данные в экспериментальной части работы структурными формулами. К сожалению, таковые приведены лишь для 14 соединений исключительно для обозначения нумерации атомов в молекуле. Использовано не очень удачное словосочетание в заглавии раздела 1.6 «Циклоприсоединение при взаимодействии».

При прочтении рукописи возникло несколько *вопросов*.

1. На странице 20 приведен ряд активности кислот Льюиса в реакции ДАЦП с 1,3-дифенилизобензофураном. В этой связи несколько вопросов. а) Если ли какой-нибудь четкий критерий, по которому этот ряд выстроен? б) Между какими членами этого ряда можно было вставить $AlCl_3$? в) Коррелирует ли этот ряд с рядом кислот Льюиса в активации монокарбонил-замещенных субстратов, например карбонильных субстратов в реакции ацилирования по Фриделю-Крафтсу, или он правомерен только для *гем*-дикарбонильных субстратов?
2. Механизм реакции (4+3)-циклоприсоединения ДАЦП **1** с ДФИБФ **2a**, выявленный как механизм В, исследовался в условиях катализа $Sn(OTf)_2$. С учетом данных раздела 1.2.Е, можно ли утверждать, что образование в этой реакции дигидроизобензофуранового полуацетала при использовании более активных LA, например, Me_3SiOTf или $TiCl_4$ происходит смена механизма с В на С? Если это так, то тогда каким образом идет эта реакция в присутствии хлоридов цинка и олова, в которых образуются оба продукта?
3. Как механистическая концепция образования циклоаддуктов **8** и продуктов аннелирования **9**, предложенная на схеме 16, объясняет отсутствие подобных продуктов в реакции ДАЦП с 9-метил- и 9,10-диметилантраценами **2d,e** (схема 17)?
4. Участники некоторых реакций, промотируемых кислотами Льюиса, содержат атом азота, обладающий значительной льюисовской основностью. Так, некоторые

донорно-акцепторные циклопропаны содержат диалкиламино группу в донорном заместителе трехчленного цикла. Кроме того, основной азот есть в таких нуклеофильных реагентах, как амины, фенилгидразин, диазиридины, нитрилы. Есть ли в таких случаях какая-нибудь специфика подбора оптимальной кислоты Льюиса для обеспечения селективного связывания с кислородными центрами ДАЦП?

5. На странице 224 отмечается, что «...использование $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ вместо O , в отличие от реакции между ДАЦП 1 и диазиридинами 122, не приводило к ускорению реакции ДАЦП 1 с димерами 124». Не следует ли из этого, что лимитирующая стадия в этих реакциях разная? Не может ли быть, что во втором случае лимитирующей стадией является раскрытие димера 124 в азометинимин, который далее реагирует с комплексом ДАЦП×кислота Льюиса?

6. Некоторые синтезы проводятся с добавлением молекулярных сит. Насколько описанные в работе реакции чувствительны к влаге? Возникают ли проблемы при ее наличии в реакционных смесях?

Перечисленные замечания и вопросы ни в коей мере не ставят под сомнение ни достоверность представленных результатов, ни правомерность тех выводов, которые представлены в разделе «Заключение».

В итоге можно с уверенностью констатировать, что сформулированная в диссертационной работе цель, а именно, разработка методологий применения активированных циклопропанов в качестве диверсифицируемой n-атомной компоненты в синтезе разнообразных карбо- и гетероциклических соединений, успешно достигнута. Автору действительно удалось представить очень убедительные аргументы в пользу особой роли донорно-акцепторных циклопропанов в современном органическом синтезе и их перспективности как объекта для разработки новых теоретических концепций в органической химии.

Все разделы работы очень логично связаны между собой и представляют собой большое, целостное и законченное исследование, вносящее значительный вклад в синтетическую и теоретическую органическую химию. Все результаты достоверны и в полном объеме отражены в 31 оригинальной статье журналов, индексируемых базами данных Web of Science и Scopus, а также в трех обзорах и одной главе монографии.

Выполненную диссертационную работу можно квалифицировать как большое научное достижение в области развития методологии органического синтеза на основе малых циклов.

Диссертация «Донорно-акцепторные циклопропаны в синтезе карбо- и гетероциклических **соединений**», выполненная Ивановой О.А., **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 именно направлениям «Выделение и очистка новых соединений» и «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 заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.3. – «Органическая химия».

Официальный оппонент:

доктор химических наук,

профессор кафедры органической химии

Института химии

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»

Новиков Михаил Сергеевич

21.11.2024

Контактные данные:

тел.: .

Специальность, по которой официальным оппонентом

защищена диссертация:

02.00.03 – органическая химия

Личнук
М.С. Новик
завер
И.О. начальника отдела
И.И. Константинова

2024

Адрес места работы:

Документ подготовлен
в порядке исполнения
трудовых обязанностей

Текст документа размещен
в открытом доступе
на сайте СПбГУ по адресу
<http://spbu.ru/science/expert.html>

199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7/9.

Институт химии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»

Тел.: +7(812) 4289344; e-mail: m.novikov@spbu.ru