

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию

Ивановой Ольги Александровны

на тему «**Донорно-акцепторные циклопропаны в синтезе карбо- и гетероциклических соединений**»,

представленную на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.3. – Органическая химия.

Актуальность темы исследования

Химия циклопропанов – самых маленьких циклических производных, традиционно представляет значительный интерес. Трехчленные циклы входят в состав многих природных и биологически активных соединений. Кроме того, циклопропаны, обладая существенной угловой и торсионной напряженностью, легко вступают в реакции раскрытия циклов, являясь универсальными синтетическими строительными блоками для синтеза огромного множества различных али- и гетероциклических соединений, а также ациклических производных. Демонстрируя высокую реакционную способность, циклопропаны, при этом, могут быть относительно стабильны и химически инертны по отношению к разрыву С-С связи, если их предварительно не активировать. Одним из наиболее эффективных способов такой активации является введение в вицинальные положения электронодонорных и электроноакцепторных заместителей. Такие субстраты называют донорно-акцепторными циклопропанами (ДАЦП) [*Angew. Chem., Int. Ed.*, 1980, **19**, 813]. В этих системах раскрытию циклопропанового кольца способствует индуцированная поляризация, которая приводит к образованию цвиттер-ионного промежуточного аддукта. Образовавшийся диполь демонстрирует характерные свойства, такие как реакции электрофильного присоединения, реакции нуклеофильного присоединения, реакции циклоприсоединения, также он подвержен разнообразным перегруппировкам. В связи с этим, рецензируемая работа О. А. Ивановой, посвященная разработке новых методов синтеза али- и гетероциклических соединений с использованием тандемных трансформаций ДАЦП, несомненно, является актуальной задачей.

Общая структура и апробация работы

Рецензируемая работа изложена на 355 страницах, содержит 31 таблицу, 39 рисунков и 131 схему. Список литературы включает 626 наименований. Работа опубликована в 34 научных статьях в высокорейтинговых международных журналах (19 статей относятся к Q1), одной монографии, доложена более чем на 100 научных конференциях.

Научная новизна.

В ходе выполнения своего исследования О.А. Иванова получила ценные научные результаты. Эти результаты можно условно отнести к трем «научным сюжетам»:

- 1) Разработка новых методов синтеза 5- и 7-членных али- и гетероциклических соединений с использованием активированных кислотами Льюиса реакций [3+4]-циклоприсоединения ДАЦП к напряженным циклическим диенам, а также по реакциям [3+2]-циклоприсоединения ДАЦП к ациклическим сопряженным диенам, циклопентадиену, мостиковым олефинам, стиrolам и нитрилам. Предложены механизмы тандемных трансформаций, определены их стереохимические закономерности.
- 2) Тандемный синтез карбо- и гетероциклических соединений исходя из систем ДАЦП/кислота Льюиса по реакциям циклоизомеризации, расширения цикла при содействии соседних групп, а также [3+3]- и [3+2]-циклодимеризаций.
- 3) Синтез гетероциклов по реакциям раскрытия ДАЦП азот-содержащими нуклеофилами.

В первой части работы впервые показано, что ДАЦП в присутствии кислот Льюиса могут выступать в роли диенофилов в реакциях формального [4+3] циклоприсоединения с реакционноспособным 1,3-дифенилизобензофураном и антраценом, приводя к мостиковым гетероциклическим производным, содержащим семичленный цикл с хорошими – высокими выходами. В этих реакциях протестирован большой ряд кислот Льюиса (трифлатов лантанидов, CuOTf, Sn(OTf)₂, SnCl₂, ZnCl₂, GaCl₃, MgI₂, TiCl₄, SnCl₄, AuLX, Me₃SiOTf, BF₃-Et₂O). Показано, что наибольшие выходы целевых продуктов и максимальная диастереоселективность достигается при использовании 5 мол% Yb(OTf)₃ или 10 мол% Sn(OTf)₂ в случае 1,3-дифенилизобензофурана, а в случае антрацена при использовании 120 мол% TiCl₄. С другой стороны, реакции ДАЦП в присутствии кислот Льюиса (120 мол% TiCl₄, SnCl₄ или 5 мол% Sn(OTf)₂) с ациклическими 1,3-диенами, 1,3-циклогексадиеном, циклопентадиеном или с 1,5-норбордиеном, формально проходят как [3+2] циклоприсоединение, приводя к формированию пятичленных циклов с высокими выходами и *cis*-селективностью. Авторами предложен удобный способ синтеза замещенных циклопентанов и пирролинов по реакциям [3+2] циклоприсоединения ДАЦП с замещенными стиrolами и нитрилами в присутствии 1.5 экв. TiCl₄.

В работе изучены механизмы вышеуказанных превращений, объяснена стереохимия образующихся продуктов, проведены квантово-химические расчеты. Предполагается, что указанные реакции проходят через промотируемую кислотой Льюиса стадию раскрытия активированного циклопропана с образованием цвиттер-ионного интермедиата с последующей электрофильной атакой на олефиновый субстрат.

Во второй части работы диссертантом предложен эффективный способ синтеза циклопентенов исходя из донорно-акцепторных винилциклопропанов в присутствии стехиометрических количеств кислот

Льюиса. Установлено, что положение двойной связи в циклопентенах зависит от типа используемой кислоты Льюиса.

Изучены реакции расширения цикла в ДАЦП при содействии соседних групп, расположенных в донорном или акцепторном фрагментах циклопропанового кольца. Показано, что промотируемые кислотами Льюиса превращения ДАЦП, содержащие в *орто*-положении ароматического донорного фрагмента гидроксильную, гидроксиметильную, тиольную и бромметильную группы в результате расширения циклов приводят к соответствующим дигидробензо[*b*]фуранам, дигидробензо[*b*]тиофенам, дигидроизобензофуранам и дигидронафталинам с хорошими – высокими выходами.

С другой стороны, ДАЦП, содержащие в качестве акцепторных групп две геминальные сложноэфирные группы или сложноэфирный фрагмент и NH-ариламидную группы в присутствии стехиометрических количеств кислот Льюиса приводят к замещенным γ -бутиролактонам и γ -пирролидонам с хорошими выходами. В аналогичных условиях ДАЦП, содержащие в качестве акцепторов N-алкилариламидные фрагменты позволяют с хорошими выходами и высокой *син*- или *анти*-селективностью синтезировать замещенные тетрагидробензоазепиноны.

И, наконец, расширение цикла в ДАЦП с донорными *орто*-гидроксиарильными фрагментами и двумя геминально-расположенными сложноэфирными акцепторами в отсутствие кислот Льюиса позволяют синтезировать циклопропано[*c*]кумарины.

Изучены различные типы циклодимеризаций ДАЦП в присутствии стехиометрических количеств кислот Льюиса (1.0 – 2.4 экв. SnCl₄ или TiCl₄): (а) [3+3]-димеризации, приводящие к образованию замещенных циклогексанов, в том числе входящих в тетрагидронафталиновый или дигидроантраценовый скелет; (б) [3+2]-димеризации, завершающиеся образованием замещенных циклопентановых систем.

Особое место в работе занимает исследование [3+3]-циклодимеризации диэфиров 2-(индол-3-ил)циклопропан-1,1-дикарбоновых кислот и 2-(индол-2-ил)циклопропан-1,1-дикарбоновых кислот в присутствии 20% Ga(OTf)₃. В первом случае образуются с хорошими выходами производные 1-индолил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазола, а во втором случае получают конденсированные пентациклические индоло[3,2-*b*]карбазолы. При нагревании диэфиров 2-(индол-3-ил)циклопропан-1,1-дикарбоновых кислот с 1.2 экв. SnCl₄ в результате [3+2]-циклодимеризации образуются производные 1,3-бис(индолил)циклопентана. [3+2]-Циклодимеризация N-тозилзамещенных индолилциклопропанов при иницировании VF₃·Et₂O приводит к индолилзамещенным циклопента(*b*)индолам. И, наконец, открыта каскадная циклодимеризация индолилзамещенных ДАЦП, приводящая к производным пенталено(1,6а-*b*)индола. В результате этой трансформации удастся осуществлять контроль конфигураций четырех образующихся стереоцентров.

В третьей части работы Ивановой О. А. показано, что при взаимодействии ДАЦП с аммиаком, а также с первичными алкиламинами, анилинами или замещенными гидразинами как в присутствии кислот Льюиса, так и в их отсутствии, с хорошими – высокими выходами образуются производные ГАМК, замещенные изоиндолины, гексагидропиридазины и пирролидоны. Последние в присутствии окислителей могут быть легко превращены в соответствующие тетрагидробензопирролоазепиноны – изоструктурные аналоги алкалоидов колхицинового ряда. И, наконец, авторами найден первый пример [3+3]-«кросс-димеризации» диазиридинов с ДАЦП, что приводит к гексагидропиридазинам с хорошими – высокими выходами и отличной диастереоселективностью.

Достоверность полученных результатов

Результаты рецензируемой работы сомнений не вызывают, поскольку получены на основе квалифицированного применения современных методов органического синтеза и физико-химических исследований: спектроскопии ЯМР, масс-спектрометрии высокого разрешения, РСА, современных биохимических подходов, а также методов квантовой химии. Полученные результаты обсуждены с использованием новых данных современной химической литературы.

Практическая значимость

В диссертации предложены и развиты новые препаративные методы органического синтеза, позволяющие с хорошими выходами и высокой диастереоселективностью исходя из легко доступных ДАЦП получать широкий спектр востребованных алициклических и гетероциклических производных.

Замечания

Работа О. А. Ивановой выполнена на высоком экспериментальном уровне, тщательно оформлена, изложена четко и аргументировано. Имеются вопросы, носящие дискуссионный характер:

- 1) В диссертации, к сожалению, отсутствует литературный обзор, который мог бы стать украшением работы. Каждая глава диссертации предваряется, не поддающейся восприятию, страницей текста с ссылками на литературный материал, без рисунков и схем. Фраза на стр. 16 «Активированные циклопропаны находят широкое применение в современном органическом синтезе благодаря уникальному поведению циклопропанового фрагмента [1-50]» никак не компенсирует отсутствие литературного обзора. Считаю, что появление в диссертации 40 страниц текста, посвященного известному литературному материалу и сокращение обсуждения результатов на 80 – 100 страниц, пошло бы диссертации только на пользу.

- 2) Каков критерий «донорности» и «акцепторности» в случае ДАЦП? Например, на схемах 20 (стр. 41) и 3 (стр. 20) пара-фторфенильная или пара-бромфенильная группа являются донорами, также, как и фенильная, анизильная и т.п. Можно ли привести количественный критерий этих понятий для ДАЦП?
- 3) Авторы обнаружили только два субстрата – сильно реакционноспособный 1,3-дифенилизобензофуран и антрацен, с которыми ДАЦП могут выступать в роли диенофилов в реакциях формального [4+3] циклоприсоединения в присутствии кислот Льюиса. Чем объясняется столь скромный набор диеновых компонентов? Можно ли путем подбора кислот Льюиса и условий проведения синтеза увеличить диапазон 4π-компонентов в [4+3] циклизациях с участием ДАЦП? Есть ли примеры участия ДАЦП в [4+3] или [4+2] IEDDA-реакциях? Если да, то какие для этих трансформаций характерны константы скоростей?
- 4) В таблице 7 на стр. 51 указано, что реакцию проводили при -95°C с последующим нагреванием до 40°C в ДСМ. Какова была вязкость раствора при -95°C , если ДСМ замерзает при $-96,7^{\circ}\text{C}$?
- 5) На стр. 118-125 в разделе «G) К вопросу о механизме рециклизации циклопропанов, содержащих в качестве акцептора N-арилкарбоксамидную группу, в бензо[b]азепин-2-оны» обсуждаются реакции получения бензоазепинонов из ДАЦП через призму эмпирических правил Балдвина. Правила Балдвина, как правило, используют для описания согласованных процессов. Относятся ли трансформации ДАЦП с раскрытием циклопропанового фрагмента под действием кислот Льюиса, с образованием цвиттер-ионных интермедиатов, подвергающихся конформационным и резонансным переходам к согласованными процессами и можно ли к ним применять правила Балдвина?
- 6) В работе авторы часто используют от 1 до 2 экв. кислот Льюиса, с которыми не удобно работать. Можно ли в описываемых трансформациях ДАЦП заменить кислоты Льюиса на кислоту Бренстеда – протон, генерируемую, например, из фосфорных кислот на основе хиральных бинафтилов (см. аллюзии с органокатализом)?
- 7) Можно ли объяснить региоселективность раскрытия ДАЦП фенилгидразином с точки зрения различной нуклеофильности атомов азота в гидразине? Могут ли на результат этой реакции оказывать влияние взаимодействия фенилгидразина с кислотой Льюиса?
- 8) Какова роль системы $\text{NaBH}_3\text{CN}/\text{AcOH}$ в циклизации продукта раскрытия ДАЦП в пиридазины **120**? При какой температуре проходит данная трансформация? Можно ли вместо NaBH_3CN использовать более дешевый NaBH_4 ?
- 9) Мелкие замечания по тексту: таблица 10, стр. 68 – нет растворителя; схема 35, стр. 75 – не ясно в виде чего уходит дейтерий; схема 36, стр.

76 – нет расшифровки EWG; схема 38, стр. 77 – не ясно сколько использовали кислоты Льюиса; стр. 77 – **33** является промежуточным продуктом при получении **28**, а на самом деле все наоборот; схема 42, стр. 82 – что означают часы на схеме 42 (стр. 82); таблица 20, стр. 151 – нужна схема перед таблицей; таблица 28, стр. 207 и в аналогичных местах – при исследовании цитотоксичности для сравнения нужно всегда тестировать контрольное соединение, например, в случае таблицы 28 – колхицин;

- 10) Стилистически неоднозначные фрагменты текста: дериватизация, минорный продукт, изолированный продукт, последующее отогревание, электронообогатенные заместители и т.п.

Очевидно, что указанные вопросы не принципиальны и не могут повлиять на общую высокую оценку работы и тем более не ставят под сомнение ценность полученных в ней результатов.

Заключение

Представленную диссертационную работу Ивановой О.А. можно квалифицировать как научное достижение, в области разработки новых препаративных методов синтеза али- и гетероциклических соединений с использованием тандемных трансформаций ДАЦП. Полученные соискателем экспериментальные данные достоверны, выводы носят обобщающий характер. Основное содержание работы отражено в 34 статьях в рецензируемых журналах, из них 19 статей в журналах из списков Q1, индексируемых Scopus и Web of Science. По теме работы опубликовано 3 обзора в специализированных научных журналах и одна монография. Публикации автора подтверждают его высокий профессиональный уровень. Результаты работы были доложены на международных и всероссийских конференциях, конгрессах и симпозиумах.

Многие положения диссертационного исследования могут найти применение в университетских учебных курсах по химии, результаты могут быть рекомендованы для применения в научных организациях, в которых изучаются методы получения и применение органических соединений: в Институте органической химии им. Н.Д. Зелинского, Институте биоорганической химии им. М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова, Институте молекулярной биологии им. В. А. Энгельгардта РАН, Институте биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича, Институте биохимии им. А.Н. Баха, а также в учебных курсах МГУ им. М.В. Ломоносова, РХТУ им. Д.И. Менделеева, ННГУ им. Н.И. Лобачевского и других ВУЗах.

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,
заведующий кафедрой органической
химии химического факультета
Национального исследовательского
Нижегородского государственного
университета им. Н.И. Лобачевского
д.х.н., профессор, член-корр. РАН,

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

Контактные данные:

Тел.: ()

E-mail:

Адрес официального места работы:
603950 Нижний Новгород, пр.
Гагарина 23, ННГУ им. Н.И.
Лобачевского, к. 2

Подпись Федорова А.Ю.
удостоверяю
к.соц.н., ученый секретарь
Федерального государственного
автономного образовательного
учреждения высшего образования
«Национальный исследовательский
Нижегородский государственный
университет им. Н.И. Лобачевского»

Федоров
Алексей
Юрьевич
я 2024 г.

Черноморская Л.Ю.