

В диссертационный совет 24.1.092.01 по защите диссертаций на соискание ученой степени доктора химических наук при Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук

СОГЛАСИЕ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

Я, Аверина Елена Борисовна, д.х.н., профессор кафедры медицинской химии и тонкого органического синтеза Химического факультета Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова, даю свое согласие выступить в качестве официального оппонента по диссертации Гвоздева Валентина Дмитриевича на тему: «Алкинилкарбены: генерирование, свойства и применение в синтезе полифункциональных алкинилциклопропанов и аннелированных азагетероциклов» на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.3 –органическая химия и предоставить отзыв в диссертационный совет в установленном порядке.

В соответствии с Федеральным законом от 27.07.2006 № 152–ФЗ «О персональных данных» настоящим даю согласие на обработку моих персональных данных в целях включения в аттестационное дело для защиты диссертации соискателя. Согласие распространяется на следующие персональные данные: фамилия, имя, отчество; ученая степень; ученое звание; шифр специальности, по которой защищена диссертация; место основной работы; должность; контактный телефон, e-mail; научные публикации.

Также подтверждаю, что даю согласие на размещение полного текста отзыва на диссертацию и сведений об официальном оппоненте на сайте (портале) Института органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской Академии Наук в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет» по адресу <https://zioc.ru/events/novosti-dissertacionnyix-sovetov> с момента подписания настоящего согласия.

Приложение: сведения об официальном оппоненте

Доктор химических наук, профессор кафедры медицинской химии и тонкого органического синтеза Химического факультета Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова

Аверина Е. Б.



09 июля 2024 г.

Сведения об официальном оппоненте
 по диссертации Гвоздева Валентина Дмитриевича
 «Алкинилкарбены: генерирование, свойства и применение в синтезе
 полифункциональных алкинилциклопропанов и аннелированных
 азагетероциклов» по специальности 1.4.3 – органическая химия
 на соискание ученой степени доктора химических наук

Фамилия, имя, отчество	Аверина Елена Борисовна
Гражданство	РФ
Ученая степень, наименование отрасли науки, научных специальностей, по которым защищена диссертация	Доктор химических наук, 02.00.03 – органическая химия
Ученое звание	Нет
Полное наименование организации в соответствии с уставом	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М. В.Ломоносова», Химический факультет
Сокращенное наименование организации в соответствии с уставом	ФГБОУ ВО МГУ
Ведомственная принадлежность организации	Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
Полное наименование кафедры	кафедра медицинской химии и тонкого органического синтеза
Почтовый индекс, адрес организации	119991, г. Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 3
Веб-сайт	http://www.chem.msu.ru/
Телефон	89151879173
Адрес электронной почты	elaver@med.chem.msu.ru
Список основных публикаций в рецензируемых изданиях, монографии, учебники за последние пять лет по теме диссертации (не более 15 публикаций)	1. Sedenkova K.N., Sazonov A.S., Vasilenko D.A., Andriasov K.S., Eremanko M.G., Grishin Y.K., Khvatov E.V., Goryashchenko A.S., Uvarova V.I., Osolodkin D.I., Ishmukhametov A.A., Averina E.B. 3-[N,N-Bis(sulfonyl)amino]isoxazolines with Spiro-Annulated or 1,2-Annulated Cyclooctane Rings Inhibit Reproduction of Tick-Borne Encephalitis, Yellow Fever, and West Nile Viruses. <i>Int J Mol Sci.</i> 2023. V.

- 24, № 13, P. 10758. DOI: [10.3390/ijms241310758](https://doi.org/10.3390/ijms241310758)
2. Vasilenko D.A., Temnyakova N.S., Dronov S.E., Radchenko E.V., Grishin Y.K., Gabrel'yan A.V., Zamoyski V.L., Grigoriev V.V., Averina E.B., Palyulin V.A. 5-Nitroisoxazoles in *SNAr* Reactions: A Novel Chemo- and Regioselective Approach to Isoxazole-Based Bivalent Ligands of AMPA Receptors. *Int J Mol Sci*. 2023, V. 24, № 22, P. 16135. DOI: [10.3390/ijms242216135](https://doi.org/10.3390/ijms242216135)
 3. Sedenkova K.N., Leschukov D. N., Grishin Y.K., Zefirov N.A., Gracheva Y.A., Skvortsov D.A., Hrytseniuk Y.S., Vasilyeva L.A., Spirkova E.A., Shevtsov P.N., Shevtsova E.F., Lukmanova A.R., Spiridonov V.V., Markova A.A., Nguyen M.T., Shtil A.A., Zefirova O.N., Milaeva E.R., Averina E.B. Verubulin (Azixa) Analogues with Increased Saturation: Synthesis, SAR and Encapsulation in Biocompatible Nanocontainers Based on Ca²⁺ or Mg²⁺ Cross-Linked Alginate // *Pharmaceuticals* **2023**, 16, 1499. DOI: [10.3390/ph16101499](https://doi.org/10.3390/ph16101499)
 4. Sadovnikov K. S., Vasilenko D. A., Gracheva Y. A., Grishin Y. K., Roznyatovsky V.A., Tafenko V.A., Astakhova N.E., Burtsev I.D., Milaeva E. R., Averina E. B. 5-Styrylisoxazoles: π -Conjugated System with Fluorescent Properties and Bioactivity.// *ChemistrySelect*. 2023, Vol. 8, № 20, P. e202300830 Doi: [10.1002/slct.202300830](https://doi.org/10.1002/slct.202300830)
 5. Sedenkova K.N., Uvarova V.I., Nazarova A.A., Peisikova A.V., Khvatov E.V., Sukhorokov M.V., Frolenko V.S., Goryashchenko A.S., Kholodilov I.S., Grishin Yu.K., Rybakov V.B., Makenov M.T., Morozkin E.S., Karan L.S., Kozlovskaya L.I., Ishmukhametov A.A., Osolodkin D.I., Averina E. B. Tetrahydroquinazoline N-oxide derivatives inhibit reproduction of tick-borne and mosquito-borne flaviviruses.// *Archiv der Pharmazie*. 2023, Vol. 356, № 7, P. e2300027 Doi: [10.1002/ardp.202300027](https://doi.org/10.1002/ardp.202300027)
 6. Karlov D.S., Temnyakova N.S., Vasilenko D.A., Oleg I. Barygin O.I., Dron M.Y., Zhigulin A.S., Averina E.B., Grishin Y.K., Grigoriev V.V., Gabrel'yan A.V., Aniol V.A., Gulyaeva N.V., Osipenko S.V., Kostyukevich Y.I., Palyulin V.A., Popov P.A., Fedorov M.V. Biphenyl scaffold for the design of NMDA-receptor negative modulators: molecular modeling,

	<p>synthesis, and biological activity. <i>RSC Medicinal Chemistry</i>. 2022. V. 13, № 7, P. 822-830 DOI: 10.1039/d2md00001f</p> <p>7. Vasilenko D.A., Dronov S.E., Grishin Y.K., Averina E.B. An efficient access to 5-(1,2,3-triazol-1-yl)isoxazoles – previously unknown structural type of triazole-isoxazole hybrid molecule // <i>Asian Journal of Organic Chemistry</i>. 2022. Vol. 11. P. e202200355. Doi: 10.1002/ajoc.202200355</p> <p>8. Sadovnikov K. S., Vasilenko D. A., Gracheva Y. A., Zefirov N. A., Radchenko E. V., Palyulin V.A., Grishin Y. K., Vasilichin V. A., Shtil A. A., Shevtsov P. N., Shevtsova E. F., Kuznetsova T. S., Kuznetsov S. A., Bunev., A. S., Zefirova O. N., Milaeva E. R., Averina E. B. Novel substituted 5-methyl-4-acylaminoisoxazoles as antimitotic agents: Evaluation of selectivity to LNCaP cancer cells.// <i>Archiv der Pharmazie</i>. 2022, Vol. 355, № 5, P. e2100425 Doi: 10.1002/ardp.202100425</p> <p>9. Sedenkova K.N., Andriasov K.S., Eremenko M.G., Grishin Yu.K., Alferova V.A., Baranova A.A., Zefirov N.A., Zefirova O.N., Zarubaev V.V., Gracheva Y.A., Milaeva E.R., Averina E.B. Bicyclic Isoxazoline Derivatives: Synthesis and Evaluation of Biological Activity. // <i>Molecules</i>. 2022. Vol. 27, № 11. P. 3546. Doi: 10.3390/molecules27113546</p> <p>10. Vasilenko D. A., Dronov S. E., Parfiryev D. U., Sadovnikov K. S., Sedenkova K. N., Grishin Y. K., Rybakov V. B., Kuznetsova T. S., Averina E. B. 5-Nitroisoxazoles in SNAr reactions: access to polysubstituted isoxazole derivatives. // <i>Org. Biomol. Chem</i>. 2021, Vol. 19, № 29, P. 6447-6454; DOI: 10.1039/d1ob00816a</p>
<p>Являетесь ли Вы работником Института органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской Академии Наук (в том числе по совместительству)?</p>	<p>Не являюсь</p>
<p>Являетесь ли Вы работником (в том числе по совместительству)</p>	<p>Не являюсь</p>

организации, где работает соискатель ученой степени, его научный руководитель?	
Являетесь ли Вы работником (в том числе по совместительству) организаций, где ведутся научно-исследовательские работы, по которым соискатель ученой степени является руководителем или работником организации-заказчика или исполнителем (соисполнителем)?	Не являюсь
Являетесь ли Вы членом Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования науки Российской Федерации?	Не являюсь
Являетесь ли Вы членом экспертных советов Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования науки Российской Федерации?	Не являюсь
Являетесь ли Вы членом диссертационного совета, принявшего диссертацию к защите?	Не являюсь
Являетесь ли Вы соавтором соискателя степени по опубликованным работам по теме диссертационного исследования?	Не являюсь

Официальный оппонент
д.х.н., проф. кафедры медицинской химии
и тонкого органического синтеза



Е. Б. Аверина



ОТЗЫВ

Официального оппонента Авериной Елены Борисовны на диссертационную работу Гвоздева Валентина Дмитриевича «Алкинилкарбены: генерирование, свойства и применение в синтезе полифункциональных алкинилциклопропанов и аннелированных азагетероциклов», представленную на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.3 – органическая химия

На протяжении многих десятилетий циклопропансодержащие соединения неизменно остаются объектами исследований в области органической и медицинской химии, что связано с уникальными свойствами трехчленного цикла и наличием большого числа биологически активных синтетических и природных веществ данного структурного типа. Функционализированные циклопропаны, и в том числе, алкинилциклопропаны, за счет наличия нескольких реакционных центров в молекуле могут участвовать в большом разнообразии химических превращений, а именно, в реакциях с раскрытием трехчленных циклов, различных скелетных перегруппировках, образовании новых карбо- и гетероциклов. Введение дополнительной функциональной группы в трехчленный цикл алкинилциклопропанов значительно повышает их синтетический потенциал и может позволить найти новые области применения. Одним из наиболее универсальных методов создания циклопропанового фрагмента являются реакции (1+2)-циклоприсоединения карбенов или их синтетических аналогов по кратным связям, при этом использование алкинилкарбенов с функциональным заместителем при карбеновом центре является прямым одностадийным методом получения функционализированных алкинилциклопропанов. Важным условием применения таких карбенов в реакциях циклопропанирования, а также в других процессах циклоприсоединения или внедрения по различным типам одинарных связей, является доступность их синтетических предшественников и возможность проводить реакции без применения дорогостоящих катализаторов. Таким образом, диссертационная работа Гвоздева В.Д., связанная с разработкой новых удобных общих методов генерирования различных функционализированных алкинилкарбенов из доступных исходных соединений, включающая изучение структуры этих карбенов, их свойств и реакционной способности, а также поиск новых селективных химических превращений алкинилциклопропанов с дополнительной функциональной группой, является, безусловно, **высоко актуальной**.

Диссертационная работа имеет классическую структуру и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения полученных результатов, экспериментальной части, заключения, списка литературы, включающего 340 наименований. Диссертация изложена на 398 страницах, содержит 25 таблиц, 151 схему и 15 рисунков.

Во *Введении* автор обосновывает актуальность выполненного исследования, указывает его цель и задачи, демонстрирует научную новизну и практическую значимость полученных результатов, их апробацию.

Литературный обзор посвящен систематизации известных к настоящему моменту данных об источниках и методах генерирования алкинилкарбенов, особенностях их строения и реакционной способности, включая примеры некоторых синтетически значимых реакций с их участием. Обзор состоит из трех основных разделов, в которых описываются нефункционализированные и функционально замещенные алкинилкарбены, а также химические превращения продуктов их реакций (1+2)-циклоприсоединения – (алкинил)галогенциклопропанов. Заключительная часть обзора обобщает известные данные и показывает перспективы дальнейшего развития данной тематики. В первом разделе литературного обзора детально анализируются сведения о наиболее изученных алкинилкарбенах без дополнительных функциональных групп. Автор приводит все опробованные методы генерирования таких карбенов путем термического, фотохимического или каталитического деазотирования диазосоединений, фоторазложения 3Н-пиразолов пиразолинов, термолиза азиридилиминов и солей арилсульфонилгидразонов, а также элиминирования галогеноводорода из подходящих галогенпроизводных. Наряду с классическими реакциями образования карбенов путем щелочного разложения N-пропаргил-N-нитрозомочевины или по реакции Бамфорда-Стивенса рассматриваются также достижения последних лет, к которым следует отнести каталитическое разложение арилсульфонилгидразонов, в том числе, с использованием хиральных катализаторов, а также использование алкинилциклогептатриенов в присутствии родиевого катализатора в качестве источников алкинилкарбенов. Последние два метода позволяют получать алкинилциклопропаны или продукты внедрения по одинарным связям с высокой регио- и стереоселективностью. В этой же части обзора обсуждается строение алкинилкарбенов, их возможные перегруппировки и изомеризации. Во второй части обзора приводятся довольно редкие примеры алкинилкарбенов с дополнительными функциональными группами или заместителями при карбеновом центре, а именно со сложноэфирной группой или атомом галогена. На основании литературных данных автор делает вывод, что широкое применение в синтезе таких интермедиатов ограничено труднодоступностью их синтетических предшественников. Обзор также демонстрирует малую изученность химических превращений 1-алкинил-1-галогенциклопропанов, хотя наличие в одной молекуле тройной связи, атома галогена и напряженного трехчленного цикла позволяет ожидать разнообразной и специфической реакционной способности. Таким образом, *Обзор литературы* представляет собой фундаментальное обобщение имеющихся в литературе данных по химии алкинилкарбенов. Глубокий анализ литературного материала позволил автору обозначить

область собственных новых исследований и сформулировать **цель работы**, которая заключалась в комплексном изучении различных типов алкинилкарбенов с функциональным заместителем при карбеновом центре, разработку удобных методов генерирования этих частиц из доступных источников, детальное спектроскопическое и квантово-химическое исследование их структуры, изучение их реакционной способности и создание на основе найденных превращений оригинальных методов получения новых типов карбо- и гетероциклических соединений.

Центральная часть диссертационной работы – глава «*Обсуждение результатов*» изложена в четырех основных разделах. Первая часть работы посвящена изучению процессов генерирования алкинилкарбенов, содержащих дополнительный функциональный заместитель при карбеновом центре, из синтетически доступных предшественников. Приводятся результаты исследования алкинилкарбенов с использованием метода низкотемпературной матричной ИК-спектроскопии и квантово-химических расчетов. В этой же части комментируются особенности реакций (1+2)-циклоприсоединения алкинилкарбенов к различным алкенам и приведены разработанные на основе этих реакций методы синтеза полизамещенных алкинилциклопропанов. Во второй части диссертации описаны реакции алкинил(галоген)циклопропанов с различными *N*-, *O*-, *S*-нуклеофилами в основной среде по механизму отщепления-присоединения, которые позволяют получать функционализированные алкинилциклопропаны и азагетероциклы. В третьем разделе работы представлено направление, связанное с разработкой новых методов синтеза полициклических аннелированных азагетероциклов на основе реакций алк-4-иналей и 2-алкинилбензальдегидов с *N,N*-, *N,O*- и *N,S*-бинуклеофилами. Четвертая, заключительная, часть *Обсуждения результатов* связана с реакциями литиирования хлор-, алкокси- и *N,N*-дизамещенных аминоклинилциклопропанов и последующего взаимодействия литиевых производных с различными электрофильными реагентами. Эти реакции также легли в основу методов функционализации трехчленного цикла.

В ходе выполнения диссертационного исследования В.Д. Гвоздевым был получен ряд новых важных и интересных результатов, которые определяют **Научную новизну и Практическую значимость работы**. Автор впервые систематически изучил синтетические подходы к ранее труднодоступным или неизвестным алкинилкарбенам, содержащим при карбеновом центре дополнительный функциональный заместитель, а именно, атом галогена, алкилтиогруппу или гетарильный фрагмент. В качестве источников карбенов были предложены удобные предшественники, для получения которых были разработаны препаративные схемы из синтетически доступных исходных соединений. Новые альтернативные пути генерирования алкинилкарбенов позволили автору создать оригинальные методы синтеза функционализированных

алкинилциклопропанов с широким варьированием заместителей в трехчленном цикле. Следует отметить, что в данной части работы наряду с основными процессами присоединения алкинилкарбенов к двойным связям детально изучаются промежуточные реакции, протекающие в результате изомеризаций и перегруппировок карбенов и приводящие к дополнительным продуктам, в первую очередь, к винилиденциклопропанам. Изучение возможных путей превращения алкинилкарбенов обеспечивает более глубокое понимание процесса (1+2)-циклоприсоединения и позволяет предсказать состав продуктов в зависимости от строения исходных соединений. Безусловно, к серьезным достижениям данной работы относится фиксация и изучение природы алкинилкарбенов на примере ранее неизвестных представителей этого класса интермедиатов – (4-метилпент-3-ен-1-инил)хлоркарбена и (4-метилпент-3-ен-1-инил)метилтиокарбена. Для генерирования указанных карбенов использовался низкотемпературный фотолиз соответствующих *3H*-пиразолов, для которых автор разработал эффективную схему получения из коммерчески доступных исходных соединений. Предварительное фотолитическое разложение *3H*-пиразолов в присутствии алкенов показало, что во всех случаях основными продуктами реакции являются циклопропаны, содержащие в геминальном расположении (диметил)ениновый фрагмент и функциональный заместитель, что является косвенным подтверждением структуры карбена. Фиксация алкинилкарбенов, содержащих атом хлора и метилтиогруппу при карбеновом центре, в низкотемпературной аргоновой матрице позволила выполнить их идентификацию с использованием ИК-спектроскопии и квантово-химических расчетов. Установлены основные структурные параметры этих нестабильных карбеновых частиц, показано, что они существуют в основном синглетном состоянии с локализацией неспаренных электронов на карбеновом центре, имеют электрофильный характер, а также найдены пути их дальнейших фотопревращений.

К новым результатам, полученным в области химии циклопропанов, следует отнести разработанную автором общую методологию функционализации трехчленного цикла на основе реакций алкинил(галоген)циклопропанов с различными *N*-, *O*-, *S*-нуклеофилами в основной среде по механизму отщепления-присоединения. Предложены новые методы синтеза алкинилциклопропанов, содержащих AlkO-, PhO-, ArS-, AlkS-, R₂N-, RHN-группы, а также фрагменты пятичленных азотистых гетероциклов. Следует отметить, что в ходе изучения реакций алкинил(хлор)циклопропанов с амидами лития пространственно затрудненных аминов автор показал, что в этом случае процесс завершается на стадии образования циклопропенатов, что позволило предложить новый метод синтеза алкинилциклопропенатов, который является единственным общим подходом к данному классу соединений. Кроме того, использование пространственно-затрудненных диалкиамидов открывает путь к уменьшению соотношения реагентов

алкинил(хлор)циклопропан/диалкиламид, предварительному синтезу циклопропенов и введения в трехчленный цикл фрагментов более экзотических аминов или других нуклеофилов.

В рамках общей стратегии функционализации алкинилциклопропанового фрагмента автор также разработал оригинальные регио- и стерео- селективные методы введения дополнительного заместителя или функциональной группы в трехчленный цикл с использованием реакций литиирования хлор-, алкокси- или амино(алкинил)циклопропанов с последующей обработкой литиевых производных электрофильными реагентами. Было показано, что в зависимости от природы электрофильного реагента из 1-алкинил-1-хлорциклопропанов можно получать полизамещенные алкинил- и винилиденциклопропаны. Было также обнаружено, что наличие алкокси-группы или N-Вос-фрагмента в положении 2 алкинилциклопропанов позволяет получать продукты взаимодействия с электрофилами в виде только одного диастереомера с *цис*-расположением нового заместителя и направляющей функциональной группы.

При взаимодействии алкинилхлорциклопропанов с литиевыми производными алифатических 1,2- и 1,3-диаминов автором был также обнаружен новый домино-процесс, приводящий к образованию азабициклических структур за счет раскрытия трехчленного цикла и последующей внутримолекулярной циклизации с участием тройной связи. На основе этой реакции разработан оригинальный подход к синтезу неизвестных ранее 5-метиленипиррол[1,2-*a*]имидазолов и 6-метиленоктагидропиррол[1,2-*a*]пиримидинов, в молекулах которых присутствуют реакционноспособные енаминный и аминальный фрагменты с общим атомом азота. С использованием литературных данных и на основе специально проведенных экспериментов автор предложил механизм этих многостадийных превращений и установил промежуточно образующиеся продукты, что позволило развить новое направление гетероциклического синтеза. В частности, с учетом данных о механизме циклизации для этих же бициклических азагетероциклов был разработан метод синтеза из более доступных по сравнению с алкинил(хлор)циклопропанами исходных соединений – алк-4-иналей, реакция которых с алифатическими диаминоалканами в присутствии КОН в ДМСО протекает с более высокими выходами и позволяет получать более разнообразные по структуре продукты. Автору также удалось распространить метод на *N,O*- и *N,S*-аналоги аннелированных бис(гетероциклов) – 6-метиленгексагидро-2Н-пирроло[2,1-*b*][1,3]оксазины, 5-метиленгексагидропирроло[2,1-*b*]оксазолы и 5-метиленгексагидропирроло[2,1-*b*]тиазолы, синтез которых основан на реакции алк-4-иналей с соответствующими аминспиртами или аминотиолами.

К значимым достижениям в области химии гетероциклических соединений следует также отнести разработанные автором стратегии получения большого ряда фармакологически значимых скаффолдов, таких как тетрагидро-5*H*-пирроло[1,2-*a*][3,1]бензоксазины, гексагидропирроло[1,2-*a*]хиназолины, 2,3-дигидро-1*H*-пирроло[1,2-*a*]бензимидазолы, 7,8-дигидро-6*H*-пирроло[1',2':1,2]имидазо[4,5-*b*]пиридины, изоиндоло[2,1-*a*]бензимидазолы, бензимидазо[2,1-*a*]изохинолины. Для указанных структурных типов гетероциклов предложены универсальные эффективные синтетические подходы, основанные на реакциях алк-4-иналей или их ароматических аналогов – 2-алкинилбензальдегидов с *орто*-аминобензиламином, *орто*-аминобензиловым спиртом и орто-диаминоаренами. К достоинствам разработанных методов, безусловно, относится возможность дивергентного синтеза изоиндолобензимидазолов или бензимидазоизохинолинов за счет 5-*exo-dig*- или 6-*endo-dig*-циклизации, соответственно, на заключительной стадии процесса образования гетероциклических систем в зависимости от используемых условий реакции. Кроме того, на примере реакций алкиналей с *орто*-диаминоаренами была продемонстрирована возможность эффективного управления стереоселективностью образования экзоциклической двойной связи пирролобензимидазолов, которая в зависимости от основности среды имеет *Z*- или *E*-конфигурацию.

Безусловно, проведенные исследования вносят новый вклад в развитие **теоретических представлений** о строении и реакционной способности функционализированных алкинилкарбенов, а также механизмах химических превращений алкинилциклопропанов, содержащих дополнительную функциональную группу. При этом полученные автором результаты имеют также очевидную **практическую значимость**, поскольку изученные реакции легли в основу общих методов синтеза новых функционализированных алкинилциклопропанов и новых структурных типов карбо- и гетероциклов.

Экспериментальная часть содержит характеристики используемых в работе приборов, методики получения соединений, их выделения и очистки, спектральные и аналитические данные. Разработанные автором экспериментальные методики позволяют получать целевые соединения в необходимых количествах с высокой чистотой. **Достоверность** представленных в работе научных результатов подтверждается их непротиворечивостью, согласованностью с литературными данными, надежным доказательством строения всех полученных соединений с использованием комплекса современных спектральных методов анализа (ЯМР ¹H и ¹³C спектроскопии, в том числе, с применением двумерных методик, ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии). Брутто-формулы всех новых соединений подтверждены элементным анализом или масс-спектрами высокого разрешения. В результате анализа текста диссертации, автореферата и публикаций Гвоздева В.Д. можно заявить, что **цель работы достигнута** и все

запланированные задачи выполнены. Выводы по работе отражают ее основные результаты. Собственные труды автора представлены в 31 публикации в журналах из перечня ВАК Минобрнауки РФ. Работа прошла прекрасную апробацию, результаты исследований докладывались на многочисленных международных и всероссийских конференциях. Содержание автореферата соответствует тексту диссертации, автореферат четко и логично структурирован, содержит всю необходимую информацию.

Работа практически лишена методических экспериментальных и серьезных оформительских недостатков. Замечания не затрагивают сущность работы, носят характер пожеланий или вопросов, а также касаются оформления работы.

– Следовало бы пояснить, на основании каких экспериментов проводились отнесения к *цис*- или *транс*-изомерам в сериях циклопропанов в разделе 3.1, поскольку в некоторых случаях это не очевидно (например, для соединений **10b**, **41b**, **45a**, **59f,h**).

– Исходя из полученных в диссертации результатов можно сделать вывод, что растворитель играет существенную роль в алкин-алленовой изомеризации при образовании алкинил(бром)карбенов из 1,1,1,3-тетрабромпропанов. Проводились ли эксперименты по изучению влияния растворителя на соотношение продуктов?

– Образование из 1,1-диметилэтилена циклопропана **63e** в следовых количествах непонятно, поскольку менее нуклеофильный стирол и более стерически загруженный тетраметилэтилен с тем же карбеном образуют продукты с существенно большими выходами (стр. 86).

– Требуется пояснения фраза (стр.104): “Наличие же в продуктах реакции углеводорода **73**, является, скорее всего, результатом восстановления исходного бромида **31a** за счет формального обмена атома брома на калий с последующим протонированием.” Не вполне понятен механизм данного превращения.

– В ряде случаев выводы о стереоселективности реакций делаются при низких выходах продукта, что не вполне корректно и требует пояснений (например, образование исключительно *транс*-изомера **75i** (выход 32%, стр.105), продуктов **103f** и **103g** (выходы 36 и 19%, стр. 128), продукта **107c** (выход 35%, стр.133).

– Для *N,S*-гетероциклов на стадии тиоаминала использовался триэтиламин, а затем КОН в качестве основания, была ли оптимизация, нельзя ли проводить реакции в присутствии какого-то одного основания? (схема 70, стр.157)

– Следует пояснить роль NH_4Br в качестве катализатора реакции циклизации алкиналей **120** с *орто*-аминобензиловым спиртом, *орто*-аминобензиламином и *орто*-диаминобензолами (разделы 3.3.4, 3.3.5).

– В целом, работа хорошо оформлена, однако имеется небольшое количество опечаток, терминологических и стилистических погрешностей. Например, разные структуры в схемах **13,14** (лит.обзор) имеют № 53; разные структуры в схеме и в тексте имеют № **90** (стр.33); обозначения заместителей R не соответствуют в молекулах алкена и циклопропана (схема 3, стр.60); при описании спектров ЯМР неверно указаны заместители для соединений **32c** и **41h**. Также можно отметить неудачные термины:

«хемоспецифичность», «полная региоспецифичность», «элюэнт», «фотолизovali», обозначение ацетилен-алленовой изомеризации «16↔17»

Очевидно, что указанные замечания не имеют принципиального характера и не снижают общую высокую оценку диссертационной работы Гвоздева В.Д. Результаты, полученные диссертантом, имеют существенное значение. Диссертация является научно-квалификационной работой, в которой автором на основании выполненных исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение в области химии карбенов, карбо- и гетероциклов, включая их синтез, изучение строения и селективных химических трансформаций, а также органической химии в целом.

Таким образом, диссертационная работа Гвоздева Валентина Дмитриевича «Алкинилкарбены: генерирование, свойства и применение в синтезе полифункциональных алкинилциклопропанов и аннелированных азагетероциклов», представленная на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.3 – органическая химия, удовлетворяет всем требованиям (в том числе п. 9), предъявляемым к докторским диссертациям «Положением о присуждении учёных степеней» (утверждено Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 с изменениями·Постановлений Правительства РФ от: 21.04.2016 г. № 335; 02.08.2016 г. № 748; 29.05.2017 г. № 650; 20.03.2021 г. № 426; от 11.09.2021 г. № 1539; от 26.10.2023 г. № 1786), а её автор - **Гвоздев Валентин Дмитриевич** заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.3 -органическая химия

Официальный оппонент:

доктор химических наук

по специальности 02.00.03 – органическая химия,

профессор кафедры медицинской химии и тонкого органического синтеза

Химического факультета МГУ

Аверина Елена Борисовна

И.о. декана Химического факультета

МГУ имени М.В. Ломоносова

Профессор



Карлов Сергей Сергеевич

Почтовый адрес: 119991 Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 3

Телефон: +74959391234

Адрес электронной почты: elaver@med.chem.msu.ru

Наименование организации:

ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова»,
Химический факультет

23 сентября 2024 г.