

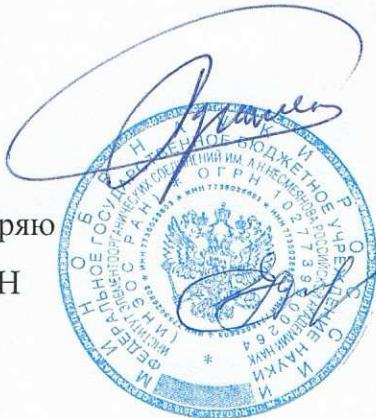
Директору Федерального
государственного бюджетного
учреждения науки
Институт органической химии
им. Н.Д. Зелинского РАН
академику М.П. Егорову

Я, Дмитрий Сергеевич Перекалин, доктор химических наук, заведующий лабораторией №133 ИНЭОС РАН, согласен выступить официальным оппонентом диссертационной работы Анны Евгеньевны Вартановой «**Нуклеофильное раскрытие донорно-акцепторных циклопропанов (гетеро)ароматическими аминами. Подход к (гет)арен-аннелированным азепинам**», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – органическая химия в диссертационный совет 24.1.092.01 при ИОХ им. Н.Д. Зелинского РАН.

д.х.н. Д.С. Перекалин

Подпись Перекалина Д.С. заверяю
Ученый секретарь ИНЭОС РАН

к.х.н. Е.Н. Гулакова



Сведения об официальном оппоненте

1. **ФИО оппонента:** Перекалин Дмитрий Сергеевич

2. **Ученая степень:** доктор химических наук, по специальности 02.00.08 – химия элементоорганических соединений

3. **Список публикаций оппонента по теме диссертации за последние 5 лет**

1. A. A. Suleymanov, D. V. Vasilyev, V. V. Novikov, Y. V. Nelyubina, D. S. Perekalin. Unpredictable cycloisomerization of 1,11-dien-6-yne s by a common cobalt catalyst. *Beilstein J. Org. Chem.* **2017**, *13*, 639–643.
2. N. L. Loskutova, N. V. Shvydkiy, Y. V. Nelyubina, D. S. Perekalin. Insertion of carbenoids into X-H bonds catalyzed by the cyclobutadiene rhodium complexes. *J. Organomet. Chem.* **2018**, *867*, 86–91.
3. E. A. Trifonova, N. M. Ankudinov, A. A. Mikhaylov, D. A. Chusov, Y. V. Nelyubina, D. S. Perekalin. A planar-chiral rhodium(III) catalyst with sterically demanding cyclopentadienyl ligand and its application for the enantioselective synthesis of dihydroisoquinolones. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 7714–7718.
4. E. A. Trifonova, N. M. Ankudinov, M. V. Kozlov, M. Yu. Sharipov, Y. V. Nelyubina, D. S. Perekalin. Rhodium(III) complex with a bulky cyclopentadienyl ligand as a catalyst for regioselective synthesis of dihydroisoquinolones via C-H activation of arylhydroxamic acids. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 16570–16575.
5. N. V. Shvydkiy, O. Vyhivskyi, Y. V. Nelyubina, D. S. Perekalin. Design of manganese phenol pi-complexes as Shvo-type catalysts for transfer hydrogenation of ketones. *ChemCatChem* **2019**, *11*, 1602–1605.
6. R. A. Pototskiy, Y. V. Nelyubina, D. S. Perekalin. Synthesis and reactivity of heptamethylcyclohexadienyl rhodium(III) complexes. *Organometallics* **2019**, *38*, 4607–4614.
7. R. A. Pototskiy, A. V. Kolos, Y. V. Nelyubina, D. S. Perekalin. Rhodium catalysts with a chiral cyclopentadienyl ligand derived from natural R-myrtrenal. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, 6019–6025.
8. E. A. Trifonova, A. A. Komarova, D. Chusov, D. S. Perekalin. Variability of Rh(III)-catalyzed reactions of aromatic oximes with alkenes. *Synlett*, **2020**, *31*, 1117–1120.
9. N. M. Ankudinov, D. A. Chusov, Y. V. Nelyubina, D. S. Perekalin. Synthesis of rhodium complexes with chiral diene ligands via diastereoselective coordination and their application in the asymmetric insertion of diazo compounds into E-H bonds. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 18712–18720.
10. E. A. Trifonova, N. M. Ankudinov, D. A. Chusov, Y. V. Nelyubina, D. S. Perekalin. Asymmetric cyclopropanation of electron-rich alkenes by the racemic diene rhodium catalyst: the chiral poisoning approach. *Chem. Commun.* **2022**, *58*, 6709–6712.

4. Полное название организации, являющееся основным местом работы на момент подписания отзыва: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук (ИНЭОС РАН).

5. Должность оппонента: ведущий научный сотрудник, заведующий лабораторией функциональных элементоорганических соединений (№133) ИНЭОС РАН.



д.х.н. Д.С. Перекалин

Подпись Перекалина Д.С. заверяю
Ученый секретарь ИНЭОС РАН

к.х.н. Е.Н. Гулакова

Отзыв официального оппонента на диссертацию А.Е. Вартановой
«Нуклеофильное раскрытие донорно-акцепторных циклопропанов
(гетеро)ароматическими аминами. Подход к (гет)арен-аннелированным азепинам»
представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук
по специальности 1.4.3 – органическая химия

Диссертационная работа Анны Евгеньевны Вартановой посвящена созданию новых методов синтеза гетероциклических соединений на основе реакций раскрытия донорно-акцепторных циклопропанов. Широкий интерес к таким циклопропанам связан с их высокой доступностью, высокой реакционной способностью и, как следствие, разнообразию возможных регио- и стереоселективных превращений. Последние 20 лет эта область активно изучалась во всем мире, причем российскими учеными был сделан существенный вклад в её развитие. Несмотря на разработанность темы, А.Е. Вартановой, её руководителю и коллегам удалось найти новый тип превращений донорно-акцепторных циклопропанов и использовать его для получения ценных биологически активных соединений (азепинов). Поэтому задача поставленная и решенная в данной диссертационной работе, безусловно **является актуальной**.

Диссертация построена по классической схеме и состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части и выводов. Литературный обзор посвящен превращению циклопропанов с включением одного из акцепторных заместителей в состав нового цикла. Обзор детален (почти 70 схем и 100 ссылок), очень близок к теме исследования, и дает хорошую перспективу для обсуждения собственных результатов автора. Единственное, чего не хватает в обзоре, на мой взгляд – это кратких выводов, суммирующих ключевые особенности рассмотренных реакций (например, общих соображений о возможном размере построенного цикла, влиянии типа кислоты на селективность, возможность сохранения стереоцентра в ходе превращения и т.п.).

Сама исследовательская работа автора состоит из трех главных разделов, объединенных общим подходом. Первый раздел посвящен раскрытию циклопропанов с участием анилинов в качестве нуклеофила, второй – аналогичному раскрытию при участии урацилов, третий – сходной реакции с

участием амино-пиразолов. Кроме того, детально описан синтез исходных соединений, механизмы реакций и, кратко, биологическая активность полученных продуктов.

Экспериментальная часть обширна (даже в сжатом виде занимает больше 70 страниц) и изложена на идеальном уровне. В частности, все полученные соединения охарактеризованы спектрами ЯМР ^1H и ^{13}C , ИК, а также масс-спектрометрией высокого разрешения и, в некоторых случаях, элементным анализом. Для установления пространственного строения широко использованы двумерные спектры ЯМР и рентгеноструктурный анализ. Следует особо отметить тщательность описания данных: приведены такие детали как фактор удерживания R_f , температуры плавления, аккуратная расшифровка спектров и констант спин-спинового взаимодействия и т.п. Учитывая это **полученные автором экспериментальные результаты следует считать полностью достоверными**. Среди несомненных достоинств диссертации следует отметить следующее:

1. Единство темы. Автором логично и последовательно изучено несколько примеров конструирования гетероциклических систем из донорно-акцепторных циклопропанов и амино-замещенных ароматических соединений.
2. Автор использовал разработанные им методы для синтеза ценных соединений, которые представляют собой аналоги лекарственных препаратов и природных алкалоидов. Например, следует отметить элегантный синтез аналога апоэризопина из индолина (страница 47 диссертации и 11 автореферата).
3. Автором обнаружил несколько необычных органических превращений, как общего, так и частного характера. Из последних стоит отметить неожиданную циклизацию N-бутил-замещенного производного **18o** с образованием пятичленного (а не ожидаемого семичленного) цикла (страница 57 диссертации и 17 автореферата).

В качестве замечаний можно отметить следующее:

1. Предложенный согласованный механизм превращения циклопропанов **6** в бензазепины **7** не противоречит наблюдаемым данным, но не исключает других вариантов. Например, возможно полное раскрытия **6** с

промежуточным образованием карбокатиона (но без проворота вокруг одинарной связи, который приводил бы к рацемизации). В проведенных квантово-химических расчетах разница в барьерах альтернативных путей реакции составляет всего 0.7 ккал/моль, что значительно меньше точности, которую можно получить, моделируя подобные системы (2-5 ккал/моль, см. Best Practice DFT Protocols for Basic Molecular Computational Chemistry, doi.org/10.26434/chemrxiv-2022-n304h-v2). По-видимому, оба этих барьера соответствуют просто энергии раскрытия циклопропана. Поскольку эти барьера ниже, чем рассчитанный барьер второй стадии (переноса протона), то такой механизм может приводить к значительной рацемизации продукта, чего не наблюдается в эксперименте. Кроме того, из текста остается неясным, как именно предполагаемое переходное состояние согласованного механизма TS1 образовалось из исходного цис-циклопропана, а тестовая оптимизация приводит к TS1 и из транс-циклопропана. В связи со сказанным выше, предложение автора о необходимости модификации правил Болдуина мне представляется преждевременным преувеличением. Впрочем, это замечание следует отнести скорее к соавторам А.Е. Вартановой, проводившим квантово-химические расчеты.

2. В случае реакций циклопропанов с производными амино-урацила и амино-пиразола в диссертации почему-то оставлен без внимания вопрос о стереохимии этих превращений.
3. Биологическая активность полученных соединений была исследована на довольно узкой модельной системе (рост микротрубочек тубулина). При этом более типичные тесты на цитотоксичность не проведены.
4. В качестве второстепенного замечания можно отметить чрезмерное использование номенклатурных названий соединений. Например, такие название разделов как «Изучение превращения 2,N-диарил-1-карбамоилциклопропан-карбоксилатов в тетрагидробенз[б]азепин-2-оны» конечно точно отражают содержание, но практически бесполезны для читателя.

Разумеется, эти замечания не снижают общую положительную оценку работы. Диссертация А.Е. Вартановой содержит решение задачи, имеющей существенное значение для развития органической химии и имеющее практическую значимость. Материал исследований адекватно отражен в автореферате, а также в двух научных статьях, опубликованных в ведущих международных журналах *Journal of the American Chemical Society* и *Journal of Organic Chemistry*. Результаты были также представлены автором на ряде крупных научных конференций. Разработанные методы могут быть использованы в научных исследованиях в лабораториях МГУ им. М. В. Ломоносова, СПбГУ, ИНЭОС РАН им. А. Н. Несмеянова, ИБХ им. М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова РАН, а также в других организациях в России и за рубежом.

Таким образом диссертационная работа А.Е. Вартановой по поставленным задачам, уровню их решения, актуальности и научной новизне безусловно удовлетворяет требованиям ВАК РФ, предъявляемым к кандидатским диссертациям (п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. №842), а её автор – Вартанова Анна Евгеньевна заслуживает присуждения степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – органическая химия.

Заведующий лабораторией №133 ИНЭОС РАН

д.х.н. Перекалин Д. С.

ФГБУН Институт элементоорганических соединений

им. А. Н. Несмеянова РАН, 119991, Москва, ул. Вавилова 28.

Телефон: +7-499-135-9367; email: dsp@ineos.ac.ru



Подпись Д.С. Перекалина заверяю
Ученый секретарь ИНЭОС им. А.Н. Несмеянова РАН,

к.х.н. Е.Н. Гулакова

29.08.2022