

Директору Федерального
государственного бюджетного
учреждения науки

Институт органической химии
им. Н.Д. Зелинского РАН

академику Егорову М.П.

Я, Хорошутин Андрей Васильевич , к.х.н., согласен быть официальным оппонентом диссертационной работы Вартановой Анны Евгеньевны на тему «*Нуклеофильное раскрытие донорно-акцепторных циклопропанов (гетеро)ароматическими аминами. Подход к (гет)арен-аннелизованным азепинам*», представленной на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.3 – органическая химия в диссертационный совет 24.1.092.01 в ФГБУН Институте органической химии им. Н.Д.Зелинского РАН.

Кхн, внес кафедры химии нефти и органического катализа Химического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова

А.В. Хорошутин

Подпись Хорошутина А.В. заверяю
декан Химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова,
академик РАН

Калмыков С.Н.



Сведения об официальных оппонентах

1.ФИО оппонента: Хорошутин Андрей Васильевич

2. ученая степень и наименование отрасли науки, по которым им

защищена диссертация: к.х.н., 02.00.03 – органическая химия

3. список публикаций оппонента:

1. A. V. Khoroshutin, D. A. Lypenko, A. A. Korlyukov, A. E. Aleksandrov, P. A. Buikin, A. A. Moiseeva, A. Botezatu, S. D. Tokarev, A. R. Tameev, O. A. Fedorova, Methoxy-substituted naphthothiophenes – Single molecules' vs. condensed phase properties and prospects for organic electronics applications, *Synth. Met.*, 2022, **287**.
2. A. Botezatu, S. Tokarev, Y. Sotnikova, A. Moiseeva, N. Dyachenko, A. Anisimov, Y. Fedorov, A. Khoroshutin, O. Fedorova, Thienyl-phenyl Ethylenes with Crown Ether Fragments and Their Photocyclization Products: UV-Vis, NMR, Redox Response for Complexation. A 18-Crown-6 Ether Restricted with a Tricyclic Aromatic Moiety, *Macroheterocycles*, 2020, **13**, 163.
3. N. V. Dyachenko, A. V. Khoroshutin, Y. A. Sotnikova, V. A. Karnoukhova, S. D. Tokarev, A. V. Anisimov, Y. V. Fedorov, O. A. Fedorova, Synthesis of fused heterocyclic systems via the Mallory photoreaction of arylthienylethenes, *Photochem. Photobiol. Sci.*, 2019, **18**, 2901.
4. E. V. Lukovskaya, N. V. Dyachenko, A. V. Khoroshutin, A. A. Bobyleva, A. V. Anisimov, V. A. Karnoukhova, G. Jonusauskas, Y. V. Fedorov, O. A. Fedorova, Annulated tricyclic thiophenes and their photophysical properties, *Mendeleev Commun.*, 2018, **28**, 543.
5. E. A. Leushina, I. A. Usol'tsev, S. I. Bezzubov, A. A. Moiseeva, M. V. Terenina, A. V. Anisimov, I. V. Taydakov, A. V. Khoroshutin, BODIPY dyes with thienyl- and dithienylthio-substituents - synthesis, redox and fluorescent properties, *Dalton Trans.*, 2017, **46**, 17093.
6. Е. А. Леушина, Д. Н. Горбунов, Д. А. Чешков, Т. С. Кучинская, А. В. Анисимов, А. Л. Максимов, А. В. Хорошутин, Э. А. Караканов, Синтез

фосфинсодержащих дипиррометеновых комплексов кобальта - перспективных лигандов для гомогенного катализа в наномембранных реакторах, *ЖОрХ*, 2016, **52**, 1631.

7. E. Leushina, K. Tikhomirova, A. Permyakova, P. Ilin, M. Terenina, A. Anisimov, A. Khoroshutin, SNAr nucleophilic substitution of 1,9-dihalodipyrins by S- and N- nucleophiles. Synthesis of new dipyrins bearing pendant substituents, *Dyes Pigm.*, 2016, **129**, 149.

4. полное наименование организации, являющейся основным местом работы на момент написания отзыва: Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего профессионального образования "Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова", Химический факультет.

5. занимаемая должность: ведущий научный сотрудник кафедры химии нефти и органического катализа

Кхн, внс кафедры химии нефти и органического катализа Химического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова



А.В. Хорошутин

Подпись Хороштунина А.В. заверяю
декан Химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова,
академик РАН



Калмыков С.Н.

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

по специальности 1.4.3 – органическая химия

Диссертационное исследование **Вартановой Анны Евгеньевны** продолжает цикл работ по свойствам и химическим превращениям донорно-акцепторных циклопропанов, развивающихся в научной группе д.х.н Трушкова И.В. Данная работа вносит весомый вклад в наши знания о соединениях, в которых в качестве проводника электронных взаимодействий служит циклопропильный фрагмент. Следует отметить, что, несмотря на долгую историю изучения свойств донорно-акцепторных циклопропанов, расширение круга известных кислот Льюиса, катализирующих превращения, явилось толчком, открывающим новые горизонты исследования не только исследуемой, но и многих других реакций. И данный аспект современного состояния синтетической органической химии был в полной мере использован автором данной работы, что делает её, безусловно, актуальной.

Поскольку превращения донорно-акцепторных циклопропанов происходят, главным образом, через раскрытие трёхчленного цикла, то обзор литературы совершенно логично посвящён систематическому рассмотрению реакций расширения цикла. Обзор даёт полное представление о перегруппировках соединений, содержащих винилциклопропановый фрагмент, таких, как реакции Клоука-Вильсона, гомо-реакция Назарова и перегруппировки, подобные перегруппировкам Коупа. В рассмотрение вошли превращения, протекающие по самым разнообразным механизмам, от постадийных до синхронных, включая процессы, катализируемые переходными металлами. Анна Евгеньевна ознакомилась с литературой, относящейся практически к 100-летнему периоду, от 1929 до 2021 годов, и 99 обсуждаемых литературных ссылок дают хороший старт к пониманию и самой работы и её ценности.

Следует отметить, что работа хорошо сформирована методически. Исследование было разбито на три части: синтез широкого круга исследуемых веществ, изучение раскрытия синтезированных трёхчленных соединений, и пост-модификация полученных пяти- и семичленных гетероциклов. Круг циклопропанов, синтезированных для исследования, был выбран так, чтобы, во-первых, варьировались донорные и акцепторные свойства соответствующих заместителей, и, во-вторых, чтобы продукты, получающиеся в

ходе реакции, имели родство с известными биологически активными соединениями. С другой стороны, амины, использующиеся в реакциях раскрытия, также выбраны с учётом последнего соображения.

В работе показано, что возможно управлять ходом реакции раскрытия донорно-акцепторных циклопропанов путём правильного подбора заместителей; выявление закономерностей этого правильного подбора является одним из важных результатов работы. Каждая новая реакция была оптимизирована с точки зрения используемого катализатора, и времени реакции, и данные по оптимизации использовались для синтеза широкого круга соединений. Было показано, что с помощью времени реакции обуславливает стерео-расположение заместителей в продукте.

Большой удачей работы явилось то, что полученные данные позволили уточнить правила Болдуина, относящиеся к преимущественному ходу реакций образования циклов (или циклических переходных состояний). Для строгого подтверждения того, что для нуклеофильного раскрытия циклопропанов возможно протекание эндо-тет-реакции с семичленным переходным состоянием, был отдельно синтезирован хиральный циклопропан, и удалось показать, что оптическая активность при атоме углерода – маркере синхронности превращения – сохранялась на 99%. Кроме того, осмыслению механизма реакции значительно способствовали и исследования превращений квантовохимическими методами *ab initio* с использованием мощных базисов, которые подтвердили более низкие энергии активации для синхронной перегруппировки трехчленного в семичленный цикл по типу эндо-6-тет.

К несомненным достоинствам диссертации можно отнести тщательность, с которой автор доказывает строение полученных соединений: повсеместно используются, кроме стандартного набора физико-химических методов, двумерные корреляции ^1H - ^{15}N , ^1H - ^{13}C , спектры NOESY. Строение пяти соединений удалось подтвердить методом РСА. Таким образом, **полученные автором данные следует считать полностью достоверными**. То, что в диссертации приведены идентификаторы в базе CCDC, значительно увеличивает доступность данных для анализа.

В целом, работа в смысле удовлетворения её критериям, предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата химических наук, говорит сама за себя: автор присвоения учёной степени достоин.

С другой стороны, нельзя не отметить и следующее. Обсуждение большого объёма экспериментальных результатов с большим трудом удалось уложить в рамки одной диссертационной работы. Жертвой этого стала, к сожалению, ясность при изложении методики доказательства синхронности циклической перегруппировки.

Трудно воспринимается обсуждение результатов в части установления конфигурации соединений **7** и **8**. Так, с первого взгляда тяжело сравнить данные NOESY, так как в качестве примера приведены двумерные спектры **7b** и **8c**, а не данные для соединений с одинаковым набором заместителей. Далее, при описании соединения **7b** следовало бы более подробно расписать отнесение протонов H₄-(RS) и H₄-(SR), и указать отнесение на соответствующем рисунке 8, при этом боковые 1D спектры лучше было бы увеличить так, чтобы были более выражены сигналы, дающие отклик NOESY.

Дальнейшие замечания носят технический характер. (1) В литобзоре встречаются неудачные выражения – "получил гораздо меньше внимания" (стр. 16), "в этом изучении не было установлено" (стр. 17) (2) Подписи на схемах все – на английском, если причина только в ChemDraw, то это легко обходится. (3) стр. 42 – Не обозначено, что такое "E" на схеме 2.8 (по-видимому, сложноэфирная группа). (4) стр 47 – должно быть "строение полученных тетрациклических продуктов. (5) стр. 48 – отсутствует ссылка на "частичную рацемизацию циклопропана" (6) стр. 50. На мой взгляд, неудачным является выражение "атака на одну долю банановой орбитали". (7) стр. 60 – трифторметансульфонат скандия (III) – "инициатор" реакции (катализатор?) (8) стр. 60, 61 – на стр. 60 **22e** пара-хлорфенил R=H, R'=Ph; на стр 61 в таблице 4 – это производное 3,4-диметоксифенила. Фактически на стр. 61 приведена новая нумерация соединений **22** и **23**. (9) стр. 64 – опечатка: перепутаны R¹ и R². (10) стр. 65 – заявлено сравнение биологической активности тетрагидроазепинонов и тубулина. А исследовались соединения ряда циклопропана. Следовало бы подробнее обсудить родственность этих соединений.

Данные замечания, как отмечалось выше, не снижают общую положительную оценку работы. Диссертация А.Е. Вартановой содержит решение задачи, имеющей существенное значение для развития органической химии и имеющее практическую значимость. Автореферат диссертации отражает материал работы, результаты были опубликованы в двух научных статьях ведущих международных журналов *Journal of the American Chemical Society* и *Journal of Organic Chemistry*. Результаты и 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.

внс кафедры химии нефти и органического катализа

к.х.н. Хорошутин А.В.

Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова,

Химический факультет

119991, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 3

Телефон: +7(985)3005527, эл адрес khorosh@petrol.chem.msu.ru

Подпись Хорошутина А.В. заверяю

декан Химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова,

академик РАН

Калмыков С.Н.



МГУ КАНЦЕЛЯРИЯ РЕКТОРА

30 АВГ 2022

ПОЛУЧЕНО (к. 173)