

## ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу Перевощиковой Анны Николаевны «Перегруппировка Вагнера-Меервейна в синтезе азотсодержащих гетероциклов по реакции Риттера», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия

Диссертационная работа Перевощиковой Анны Николаевны выполнена в Пермском федеральном исследовательском центре УрО РАН и посвящена химии 3,3,4,4-тетраалкилзамещенных производных 3,4-дигидроизохинолина, представляющих собой малоизученный класс органических соединений. В то же время, по имеющимся литературным данным эти представители дигидроизохинолиновой системы обладают широким спектром биологической активности, что определяет актуальность и научную значимость данной работы.

Диссертационная работа объемом 149 страницы построена традиционно и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения полученных результатов, экспериментальной части, выводов и списка литературы, насчитывающего 137 наименований. Во введении обоснованы актуальность темы диссертационной работы, выбор объектов исследования, сформулированы цели и задачи работы, научная новизна, теоретическая и практическая значимость.

Глава 1 представляет собой литературный обзор (37 страниц), посвященный синтезу различных гетероциклических соединений в условиях реакции Риттера, в том числе с перегруппировкой Вагнера-Меервейна. Особо обращает на себя внимание раздел “Образование спиранных систем”, целиком построенный на работах лаборатории, в которой выполнялась данная диссертация.

Глава 2 состоит из 4 разделов, в которых представлены основные научные результаты, полученные Перевощиковой А.Н. в процессе выполнения диссертационной работы. При ознакомлении с этой главой становится ясно, что работа включает в себя синтез третичных карбинолов с объемными заместителями из соответствующих кетонов по реакции Гриньяра и изучение их взаимодействия с алифатическими и ароматическими нитрилами в условиях реакции Риттера. В ходе реакции происходит перегруппировка Вагнера-Меервейна с образованием, главным образом, дигидроизохинолиновых производных. После установления структуры синтезированных гетероциклов с некоторыми из них проводились биологические испытания на цитотоксичность и противомикробную активность.

В первую очередь реакцией соответствующих алкиларилкетонов, включая кетоны циклоалканового ряда, с метилмагниййодидом был наработан достаточно широкий ряд третичных карбинолов. В смеси с нитрилами и серной кислотой эти карбинолы, как и ожидалось, сначала претерпевали скелетную перегруппировку, а затем реагировали с нитрилами с образованием не амидов, а 3,3,4,4-тетразамещенных дигидроизохинолинов как продуктов электрофильного замещения в ароматическом кольце. При использовании этилцианоацетата и цианацетамида полученные соединения находились в енаминной форме, что убедительно подтверждено данными  $^1\text{H}$  ЯМР спектров.

Интересное наблюдение было сделано для *n*- и *m*-толилзамещенных карбинолов. В первом случае при взаимодействии с алифатическими нитрилами продуктами являются 7-метил-3,4-дигидроизохинолины, а с ароматическими нитрилами – 6-метил-3,4-дигидроизохинолины. Для *m*-толилзамещенного карбинола наблюдается аналогичная картина с поправкой на положение метильной группы – при взаимодействии с алифатическими нитрилами продуктами являются 6-метил-3,4-дигидроизохинолины, а с ароматическими нитрилами образуются преимущественно 7-метил-3,4-дигидроизохинолины. Очевидно, данный факт связан с природой нитрила и механизмом реакции, однако соответствующее пояснение для толилзамещенных карбинолов в работе отсутствует.

Большое внимание в диссертации уделено изучению взаимодействия нитрилов с *n*- и *m*-анизильными карбинолами. Механизм реакции представлен на схеме 6, однако, структура интермедиатов **D** и **G** изображена не лучшим образом, поскольку MeO и OH группы не включены в сопряжение, как, впрочем, и на остальных более детальных схемах. Для понимания хода реакции был проведен квантово-химический расчет реакции *n*-анизильного карбинола с метилтиоцианатом, которая независимо от природы использованного нитрила приводила к получению только 6-метокси-3,4-дигидроизохинолинов (7 примеров). Следует отметить, что выводы, сделанные автором на основании расчетных данных, можно было бы сделать и на качественном уровне, учитывая мощный электронодонорный эффект MeO группы. К сожалению, сравнение поведения толильных и анизильных карбинолов в обсуждении отсутствует.

Целый ряд интересных результатов получен при изучении взаимодействия нитрилов с карбинолами, в которых вместо *трет*-бутильной группы присутствует циклоалкильный заместитель. В ходе проведенного исследования за счет расширения циклопентанового кольца синтезированы труднодоступные ранее гексагидрофенантридины, а расширение циклобутанового кольца привело к 2-азаспиро[4,5]деканам. Получены также спироциклогексан-изохинолиновые системы и диспиросоединения, состоящие из

циклогексадиенонового, пирролинового и циклопентанового фрагментов. Механизм образования этих продуктов представлен на схеме 15, которая нуждается в корректировке: неверно указаны стрелка в CP1 и мезомерные структуры CP3, CP5.

Глава 3 включает экспериментальную часть работы и содержит описание методов синтеза и характеристики всех новых соединений. Все методики, спектральные и аналитические данные оформлены аккуратно, в одном стиле и тщательно выверены.

В целом, Перевощикова А.Н. внесла заметный вклад в химию дигидроизохинолинов, обогатив ее как в чисто синтетическом, так и теоретическом плане, а ее кандидатская диссертация представляет собой весьма интересную и добротню выполненную экспериментальную работу в этой области органической химии. Строение всех синтезированных соединений подтверждено спектральными методами и РСА, а их чистота контролировалась данными элементного анализа. Автор хорошо владеет современными методами установления структуры органических молекул и правильно трактует полученные экспериментальные данные.

Обсуждение результатов написано грамотно и профессионально, а сама работа оформлена аккуратно. Однако имеются замечания по схемам 3 и 4, где нумерации соединений и положений в бензольном кольце выполнены в одном стиле и трудноразличимы; вместо *m*-метилзамещенный карбинол и *m*-метоксикарбинол правильнее использовать термины *m*-толилзамещенный карбинол и *m*-анизилкарбинол. Очень редко, но все же попадаются опечатки, например, в оглавлении на стр. 2 (азотсодержащих). Список литературы оформлен с отклонениями от общепринятых сокращенных названий химических журналов.

При чтении работы возникли следующие вопросы:

1) На основании расчетных данных автором сделан вывод: “как положение метильной или метоксигрупп, так и характер нитрилов влияют на регионаправленность реакции Риттера”. Если с Me и MeO группами все более или менее ясно, то как проявляется характер нитрилов на регионаправленность процесса?

2) На схеме 18 показана реакция Риттера циклобутильного карбинола с бензонитрилом, которая ведет к образованию исключительно изохинолинового продукта. С чем связан “почти «безбарьерный» 1,2-сигматропный сдвиг связи C(4)-арен” именно в случае бензонитрила?

В заключение следует отметить, что диссертационная работа Перевошковой А.Н. представляет несомненный интерес для химиков-органиков, работающих в области гетероциклических соединений. Автореферат диссертации полностью отражает основное

содержание работы, которая вносит весомый вклад в химию аминокислот и хорошо апробирована (5 статей и 15 тезисов докладов). Считаю, что представленная работа «Перегруппировка Вагнера-Меервейна в синтезе азотсодержащих гетероциклов по реакции Риттера» представляет собой законченное исследование, соответствует специальности 02.00.03 – Органическая химия и отрасли химических наук и требованиям п. 9-14 Положения о присуждении ученых степеней в УрФУ, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Перевощикова Анна Николаевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Согласен на размещение своих персональных данных в документах диссертационного совета УрФУ 02.02.20 на базе ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б.Н. Ельцина».

Зав. кафедрой органической химии и высокомолекулярных соединений  
Института естественных наук и математики  
Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина»,  
доктор химических наук по специальности 02.00.03 – «Органическая химия»,

  
Сосновских Вячеслав Яковлевич

4 июня 2021 г.

Почтовый адрес: Россия, 620000, г. Екатеринбург, пр. Ленина, 51  
тел. 8(343)261-68-24; e-mail: vy.sosnovskikh@urfu.ru

Подпись Сосновских В.Я. заверяю:

  
ведущий документовед  
ОДОУ  
/С.В. Жукова