

ОТЗЫВ

**официального оппонента д.х.н., профессора Османова В.К. о диссертационной работе
Гиричевой Марины Антоновны на тему «Фотоинициированный синтез азепинов
реакцией арилазидов с п- и с-центрированными нуклеофилами», представленную на
соискание ученой степени кандидата наук по специальности**

1.4.3. – Органическая химия (химические науки).

Цель работы.

Диссертационная работа Гиричевой М. А., представленная на соискание ученой степени кандидата химических наук, посвящена разработке методов синтеза замещенных азепинов на основе фотоинициированной реакции арилазидов с N- и C-центрированными нуклеофилами. Соединения, содержащие азепиновый фрагмент, обладают различной биологической активностью, некоторые являются лекарственными веществами, однако методы их препаративного синтеза недостаточно разработаны, по сравнению с методами синтеза других биологически важных гетероциклов. Большинство известных методов синтеза производных азепинов являются многостадийными процессами и требуют наличия труднодоступных прекурсоров и особых условий проведения реакций. В отличие от этих методов, разрабатываемый в диссертационной работе подход, основанный на использовании фотоинициированных реакций перегруппировки арилнитренов в нуклеофильных средах, имеет целый ряд важных преимуществ. Он позволяет осуществлять синтез сложных гетероциклов из относительно простых исходных соединений за небольшое число стадий в мягких условиях. Однако до настоящего времени не разработано эффективных методов синтеза 3*H*-азепинов на основе фотоинициированного синтеза.

В связи с этим разработка новых методов синтеза замещенных азепинов является **актуальной научной задачей**, а **актуальность выбора объектов исследования** не вызывает сомнений.

Объем и структура диссертации.

Диссертация имеет традиционную структуру и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения полученных результатов, экспериментальной части, выводов и списка цитируемой литературы. Работа изложена на 125 страницах машинописного текста, содержит 43 схемы, 6 рисунков и 6 таблиц. Список цитируемой литературы включает 119 наименований.

Во **введении** сформулирована актуальность темы, цели и основные задачи диссертационной работы, ее научная и практическая значимость. Гиричевой М. А. обосновывает выбор объектов исследования, выдвигает выносимые на защиту положения.

Литературный обзор, занимающий 29 страниц, состоит из 4 больших разделов, которые включают в себя литературные данные о механизме образования 2-замещенных 3*H*-азепинов в ходе фотолиза ароматических азидов, нуклеофилах, используемых для фотоинициируемого синтеза 3*H*-азепинов, влиянии заместителей в арилазидах на их фотоинициированные превращения и альтернативных стратегиях построения азепинового ядра.

В главе **“Обсуждение результатов”**, занимающей 35 страниц, представлены полученные автором результаты по синтезу и установлению структуры 2-амино- и 1,3-дикарбонилзамещенных 3*H*-азепинов и 2-амино-3*H*-феноксазин-3-онов.

Из полученных результатов видно, что автором проделана большая кропотливая работа по разработке общих стратегий и отдельных методов синтеза изучаемых соединений.

В главе **“Экспериментальная часть”** приведены методики синтеза и физико-химические характеристики для всех полученных автором соединений. Сама экспериментальная часть изложена понятно и подробно.

Выводы, сформулированные на основании второй и третьей части, вполне обоснованы.

Список литературы, включающий 119 наименований, оформлен по правилам ГОСТа, предъявляемым к квалификационным работам.

Научная новизна и значимость диссертационной работы заключается в следующем:

1. Предложен эффективный подход к одностадийному синтезу замещенных азепинов фотоинициированной реакцией арилазидов с N- и C-центрированными нуклеофилами.

2. Разработана препаративная методика синтеза 2-аминозамещенных 3*H*-азепинов фотоинициированной реакцией ароматических азидов с ариламинами. Установлено влияние условий проведения реакции и природы заместителя в ариламине на выход продуктов и региоселективность процесса.

3. Впервые изучено взаимодействие 1,3-дикарбонильных соединений с арилазидами при УФ-облучении, и разработана препаративная методика синтеза (1,3-дикарбонил)замещенных азепинов. С использованием методов РСА и ЯМР-спектроскопии установлена пространственная структура полученных в работе (1,3-дикарбонил)замещенных азепинов.

4. Разработана препаративная методика синтеза 2-амино-3*H*-феноксазин-3-онов фотоинициированной реакцией орто-азидофенола с замещенными орто-аминофенолами.

5. В ходе работы впервые синтезировано и выделено 45 новых целевых соединений. Полученные результаты и разработанные методики синтеза, содержат важную информацию для дальнейших исследований как в области органического синтеза в целом, так и в области синтеза производных азепина, в частности.

Обоснованность и достоверность результатов и выводов диссертационной работы Гиричевой М. А. не вызывают сомнений. В ходе выполнения исследования были использованы современные методологические приёмы и методики органического синтеза международного уровня. Структуры всех синтезированных в работе соединений подтверждены с применением современных физико-химических методов анализа – РСА, ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии.

При изучении диссертационной работы и автореферата Гиричевой М. А. принципиальных недостатков не обнаружено, однако **имеются замечания и уточняющие вопросы** терминологического плана:

1. Замечания по литературному обзору.

а) В разделе 1.2.2. “Спирты как О-нуклеофилы в фотоинициированном синтезе 3Н-азепинов” диссертант приводит информацию о влиянии заместителей в ароматическом кольце азида на синтез кислородсодержащих азепинов, но ничего не сообщает о влиянии на этот процесс природы самих спиртов и добавок оснований.

б) В разделе 1.2.4. “S-нуклеофилы в фотоинициированном синтезе 3Н-азепинов” цитируются только 2 довольно старые работы 1966 и 1977 годов. Приводимое диссертантом объяснение, что синтез S-замещенных 3Н-азепинов не распространен, вероятно, вследствие того что S-нуклеофилы являются достаточно слабыми, не убедителен. Нуклеофильность тиолов легко повышается в присутствии третичных аминов или переводом их в тиолаты щелочных металлов. Насколько глубоко проработана литература в данной области?

2. В разделе 2.1. “Синтез 2-аминозамещенных 3Н-азепинов” приводятся результаты оптимизации условий для образования 2,3-дизамещенного азепина 3аа. Согласно этим результатам, наибольший выход целевого 2,3-дизамещенного азепина 3аа наблюдается в диоксане, а в других используемых растворителях (ацетонитрил, ТГФ, этанол) выход продукта значительно меньше. Так-же он снижается при добавлении воды к диоксану. Констатировав этот факт, диссертант, однако, не попытался его проанализировать, используя такие параметры растворителей, как дипольный момент и диэлектрическая проницаемость. Диоксан – растворитель малополярный, остальные растворители полярные. Можно предположить, что проведение реакций в других малополярных растворителях с параметрами близкими к диоксану может позволить получить еще более высокие выходы соединения 3аа. Кроме того говорится, что выход соединения 3аа в других растворителях (ацетонитрил, ТГФ) снижается из-за образования изомерного 2,7-дизамещенного азепина 3’аа. Однако никаких данных по соотношению изомеров в диссертации не приводится.

3. Не совсем понятна трактовка роли воды, добавляемой в диоксан, в повышении выхода 2,3-дизамещенного азепина 3ав. Диссертант утверждает “...с увеличением доли

воды происходит рост нуклеофильности орто-аминофенола **2b**, что может быть объяснено сдвигом равновесия в сторону орто-аминофенолят-аниона, обладающего большей нуклеофильностью, чем неионизированная форма **2b**". Вероятно, речь идет о повышении нуклеофильности атома азота. Однако фенолят анион тоже является хорошим нуклеофилом и должен, если он образуется, присоединяться к 1,2-дидегидроазепину **С**. Однако о наличие такого продукта в реакционной смеси диссертант ничего не сообщает.

4. Далее в этой главе говорится об оптимизации выхода других 2,3-дизамещенных азепинов в реакциях с другими ариламины, содержащими донорные или акцепторные заместители. Однако все ариламины **2с-f** содержат электроноакцепторные заместители различной силы, снижающие нуклеофильность азота и как следствие выходы продуктов значительно меньше, чем для **3аа** и **3ав**. Можно было бы ожидать, что использование ариламинов с донорными алкильными или алкоксильными группами позволит получить 1,2-дидегидроазепины с более высокими выходами, однако этого в работе не было сделано. Кроме того, для корректной оценки роли электронных эффектов заместителей, наверное, следовало использовать ряд пара-замещенных ариламинов с донорными или акцепторными заместителями, чтобы исключить влияние стерических эффектов присущих орто-заместителям.

5. Из результатов в разделе 2.2., полученных эмпирическим путем, следует, что состав реакционной среды для синтеза 1,3-дикарбонилзамещенных азепинов, сильно отличается при использовании арилазидов содержащих акцепторные и донорные заместители. В первом случае это смесь полярных протонных растворителей (этанол-вода) и Na_2CO_3 , во втором малополярный диоксан с добавкой этанола и КОН в качестве основания. Это позволяет предположить, что имеют место разные механизмы реакций нуклеофильного присоединения. Если бы диссертант более глубоко проанализировал полученные результаты и предположил механизм этих реакций, то можно было бы более осмысленно подойти к подбору оптимальных условий синтеза целевых соединений.

Все высказанные замечания носят скорее дискуссионный характер. Они не являются принципиальными, не снижают ценности выполненного научного исследования и не уменьшают общего прекрасного впечатления от диссертационной работы.

Заключение о соответствии диссертации требованиям Положения о порядке присуждения учёных степеней. Диссертация Гиричевой М. А. является законченным фундаментальным научным трудом. Автореферат полностью отражает содержание диссертации. Следует отметить, что автореферат и диссертационная работа написана научным литературным языком и оформлена в соответствии с нормативными требованиями и очень легко читается.

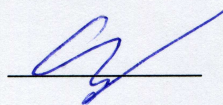
По материалам диссертационной работы опубликовано 4 статьи в рецензируемых журналах из списка изданий, рекомендованных ВАК и индексируемых в базах Web of Science и Scopus, для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата наук. Диссертационная работа Гиричевой М. А. прошла серьезную апробацию, ее результаты докладывались и обсуждались на 8 научных конференциях самого высокого уровня.

Диссертационная работа по своим целям, задачам, содержанию, научной новизне и методам исследования соответствует паспорту специальности 1.4.3. – Органическая химия в пунктах: 1. Выделение и очистка новых соединений, 2. Открытие новых реакций органических соединений и методов их исследования и 7. Выявление закономерностей типа «структура – свойство».

По актуальности поставленных задач, объему проведенных исследований, а также по значимости и новизне полученных результатов диссертационная работа Гиричевой М. А. “Фотоиницированный синтез азепинов реакцией арилазидов с п- и с-центрированными нуклеофилами” полностью соответствует требованиям п. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013 г. (в ред. Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 N 335), предъявляемым к кандидатским диссертациям, как научная квалификационная работа, а ее автор Гиричева Марина Антоновна заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. – Органическая химия (химические науки).

Профессор кафедры “Производственная безопасность,
экология и химия” Нижегородского государственного
технического университета им. Р.Е. Алексеева, д.х.н., доцент
(1.4.3. - Органическая химия)

10.11.2024



Османов Владимир Кимович

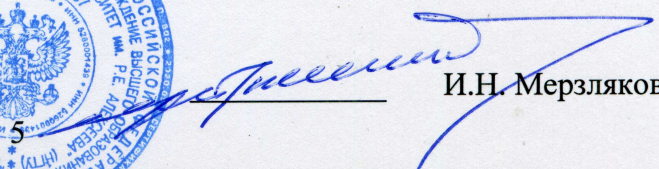
Контактная информация:

ФГБОУ ВО «Нижегородский государственный технический университет им. Р.Е. Алексеева»
603950, г. Нижний Новгород, ул. Минина, 24.
Тел.: 8-9030543705; e-mail: tantalovk@yandex.ru

Подпись Османова В.К. заверяю:

Ученый секретарь НГТУ им. Р.Е. Алексеева

к.т.н., доцент



И.Н. Мерзляков