

Отзыв официального оппонента

доктора химических наук, профессора, заведующего кафедрой органической химии ФГАОУ ВО «Северо-Кавказский федеральный университет» Аксенова Николая Александровича на диссертационную работу Обыденник Арины Юрьевны «Трансформации 1-R-1-этинил-2-метил(винил)тетрагидро- и дигидроизохинолинов. Получение конденсированных производных азечинов, азепинов, пиридинов и пирролов», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 Органическая химия (химические науки)

Макроциклы и циклы среднего размера представляют собой важную группу соединений, которые, несомненно, имеют большое значение в областях химии, биологии и медицины, сочетая в себе как высокое сродство к мишеням, так и биодоступность, которые обусловлены гибкостью и предварительной организацией вследствие особенностей структуры, в том числе, входящих в цепочку гетероатомов, заместителей и наличия двойных связей, что дает дополнительные возможности для тонкой настройки. Исторически, большинство новых лекарственных препаратов выделялись из природных источников, широко были представлены методы синтеза подобных вторичных метаболитов, однако, конце 20 века сменилась парадигма и подавляющее большинство новых кандидатов в данный момент являются полностью синтетическими. При этом, стоит отметить, что среди зарегистрированных фармпрепаратов макроциклы представлены в большей степени, чем циклы среднего размера. Формирование обоих типов представленных выше циклических структур неблагоприятно с точки зрения кинетики, сопровождается значительным уменьшением энтропии, что выражается в предпочтительности реакций олигомеризации, которым обычно противодействуют высоким разбавлением реакционной смеси. С другой стороны, с другой стороны, они настолько малы, что вероятность трансаннулярных реакций является достаточно высокой, что выражается уже в недостаточной термодинамической стабильности. В данном ключе

наиболее эффективной стратегией сборки являются именно реакции расширения цикла, которым и посвящена данная работа. Таким образом, представленная тематика, безусловно, является **актуальной и практически значимой**.

Диссертация Обыденник А. Ю. построена по классической схеме и состоит из введения, трёх глав, выводов, списка сокращений и списка использованной литературы (167 ссылок), оформленной по ГОСТу. Работа изложена на 186 страницах, содержит 148 схем, 10 рисунков и 13 таблиц. Стоит отдельно отметить, что все графические материалы выполнены очень аккуратно и наглядно, что облегчает восприятие материала. Текст составлен идеально как с грамматической, так и со стилистической точек зрения, видна кропотливая работа по вычитке текста. Автореферат полностью соответствует тексту диссертации.

Как это и должно быть, литературный обзор подтверждает **актуальность** тематики. Обзор представляется достаточно многогранным, тем не менее, логичным и соответствующим обсуждению результатов. Логически его можно разделить на две части. Первая из них посвящена сборке различных гетероциклических систем на основе перегруппировки аза-Кляйзена пропаргилированных аминов. Генерируемые в ходе реакции кумулены вступают в циклизации с аминогруппой, приводя к пиридинам, хинолинам, пирролам, индолам. Вторая часть обзора посвящена более утилитарным, стандартным методам сборки ключевых гетероциклических систем, представленных в данной диссертационной работе. Помимо этого, в подтверждение практической значимости выбранной тематики в остальных частях работы показана биологическая активность родственных к полученным соединениям. Таким образом, представленный обзор выполняет свои главные задачи: подробно подчеркивает важность представленных идей, описывает современное состояние и приемы, с помощью которых авторы собирается решать поставленные задачи.

Обсуждение результатов представляет собой цельное полотно повествования, все элементы которого логически вытекают друг из друга.

Прежде всего, показан синтез исходных 1-этинилтетрагидроизохинолинов с помощью весьма простых и эффективных методов, в том числе, основанного на присоединении ацетиленов к солям иминия или на тандемной реакции этинилирования-винилирования с ацетиленами, содержащими электроноакцепторные заместители. В этом ключе стоит отметить обилие фторзамещенных соединений в ряду, что является важным для поиска биологически активных соединений. Далее, повествование переходит к ключевой части работы, посвященной расширению цикла путем перегруппировки аза-Кляйзена полученных в начале работы исходных соединений и включающая взаимодействие ацетиленового и винильного фрагмента. Последний может вводиться непосредственно в ходе реакции, что, на мой взгляд, придает превращению более общий характер. Таким образом получен ряд циклических систем среднего размера, в том числе, содержащие алленовый фрагмент, который имеет большой потенциал для осуществления дальнейших превращений с внешними, внутренними нуклеофилами, а также трансаннулярных реакций, которые показаны далее по тексту. Первый пример данных подобного развития метода демонстрирует тандем расширения цикла с последующим сужением, приводящий к образованию пирролобензоазепиновой системы. В данном и других случаях проведена тщательная оптимизация, в ходе которой выявлены наиболее эффективные условия, а, также ряд важных закономерностей, связанных с природой происходящих явлений. Интересным оказалась диверсификация пути протекания реакции при удалении заместителя из 1 положения 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина. В данном случае реакция меняет механизм на полярный и образуются дигидропирролоизохинолины и тетрагидропиридоизохинолины. В дальнейшем были исследованы и другие системы для активации вышеприведенных превращений, такие как катализаторы на основе Cu(I) или фторированные растворители. Закрывает обсуждение результатов исследование биологической активности. Был произведен скрининг ингибиторов ацетил- и бутирилхолинэстеразы, моноаминоксидазы, оценена противораковая активность. Таким образом, работа положила основу для дальнейших исследований в данной области,

что впоследствии может привести к созданию новых научных направлений и оригинальных отечественных препаратов.

Основные положения диссертационной работы изложены в 5 авторитетных рецензируемых научных изданиях, а также представлены на большом числе ведущих всероссийских конференций. Всё вышеперечисленное не оставляет сомнений в **высокой новизне и практической значимости** работы.

Экспериментальная часть содержит набор самых современных инструментов, актуальных для данного исследования, таких как ^1H , ^{13}C , ^{19}F ЯМР, ИК спектроскопия, масс-спектрометрия высокого разрешения, РСА. Спектральные данные некоторых соединений уместно и подробно описаны в обсуждении результатов, приведена оптимизация условий. Качество данных, использование современных методов органической химии не оставляет сомнений в **обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.**

Вместе с тем, несмотря на общую положительную оценку, к диссертационной работе Обыденник А. Ю. имеются некоторые замечания и вопросы:

- 1) В работе присутствуют необычные значения температур реакций, например, $7\text{ }^\circ\text{C}$. Является ли это следствием оптимизации или записана фактическая температура? Для микроволновых экспериментов не указан тип датчика температуры: Ruby или инфракрасный.
- 2) На странице 81 указано: «Отдельной причиной низкого выхода в определенных случаях является образование димера алкина в приведенной реакции этинилирования». Возможно ли использование избытка ацетилена или выход рассчитывала исходя из него?
- 3) На схеме 8, стр. 86 проводили изомеризацию аллена в среде уксусной кислоты. Почему в данном случае авторы ушли от стандартных условий с трифторэтанолом?
- 4) Возможно ли объединить схемы **3** и **22** в каскадное превращение?

- 5) Возможно ли введение в реакцию с иминиевыми солями **2** арилацетиленов? При этом будет меняться расположение заместителя.
- 6) Схема 7. Аллены **5** обладают аксиальной хиральностью. Возможно ли предположить, что согласованный процесс превращения **1** в **5** будет приводить к энантиомерночистому продукту при условии использования энантиомерночистого исходного соединения?
- 7) Аналогично, для превращения на схеме 12, стр. 90 можно ожидать сохранения стереохимической информации для продуктов **12**, **13**, **14**.
- 8) Стр. 86, схема 9. Рассматривали ли Вы развитие метода путем атаки внешних нуклеофилов по двойной связи соединения **7**? Также, возможно введение защищенной аминогруппы в *орто*-положение арильного заместителя R, что будет приводить к соответствующим индолам.

Указанные замечания не носят критический характер, а скорей выражают интерес к работе. Диссертационное исследование Обыденник Арины Юрьевны является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение научной задачи построения циклов среднего размера путем эффективных каскадных превращений, имеющей важное значение для органической и медицинской химии, как с точки зрения фундаментальной науки, так и с точки зрения практического использования результатов.

Работа соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата химических наук, согласно п. 2.2 раздела II Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», утвержденного ученым советом РУДН протокол № УС-1 от 22.01.2024 г., а её автор, Обыденник Арина Юрьевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 Органическая химия (химические науки).

Официальный оппонент:

доктор химических наук, профессор по специальности Органическая химия,
заведующий кафедрой органической химии химического факультета

ФГАОУ ВО «Северо-Кавказский федеральный университет»

Аксенов Николай Александрович

14.02.2025

Контактные данные:

тел.: +7 (918) 743-02-56, e-mail: naksenov@ncfu.ru

Специальность, по которой официальным оппонентом
защищена диссертация:

1.4.3 - Органическая химия

Адрес места работы:

Почтовый адрес: 355017, Российская Федерация,

г. Ставрополь, ул. Пушкина, д. 1а

Наименование организации:

ФГАОУ ВО «Северо-Кавказский федеральный университет»,

Химический факультет

Адрес официального места работы:
355017, г. Ставрополь, ул. Пушкина, 1

