

Отзыв

официального оппонента доктора химических наук, профессора, декана химического факультета ФГАОУ ВО «Северо-Кавказский федеральный университет» **Аксенова Александра Викторовича** на диссертационную работу **Зиновьевой Анны Дмитриевны** «Домино-реакции конденсированных гетероциклических соединений, содержащих иминокетонный фрагмент, с участием электронодефицитных алкенов и алкинов», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 Органическая химия

Бензо[*h*]пирроло[2,1-*a*]изохинолины, пирроло[1,2-*f*]фенантридины, тиено[2,3-*g*]индолизины, индолизино[8,7-*b*]индолы, дипирроло[1,2-*a*:2',1'-*c*][1,4]бензодиазепины представляют собой весьма обширные классы гетероциклических соединений, среди которых были обнаружены вещества, обладающие высокой биологической активностью. Особенно это касается индолизино[8,7-*b*]индолов. Тем не менее, в настоящее время в литературе нет общих методов синтеза подобных веществ, содержащих одновременно пиррольный и индолизиновый фрагменты, исходя из гетероциклических соединений с иминокетонным фрагментом. Важно, чтобы разрабатываемые методы были достаточно просты в реализации. Таким критериям соответствуют методы, в основе которых лежат многокомпонентные реакции, что позволяет создать удобные универсальные подходы к синтезу сложных гетероциклических соединений, в данном случае к конденсированным соединениям, содержащим аннелированный пиррольный цикл. Именно созданию таких методов и посвящена диссертационная работа Зиновьевой А.Д. Поэтому данная диссертационная работа является, безусловно, **актуальной**.

Диссертационная работа изложена на 197 страницах машинописного текста и содержит 17 рисунков, 14 таблиц и 114 схем. Она построена по классической схеме и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка цитируемой литературы, включающего 162 наименования.

Диссертационная работа Зиновьевой А.Д. объединена общей целью, состоящей в изучении и апробации домино-реакций гетероциклических соединений, содержащих имино-кетонный фрагмент, с электронодефицитными алкенами и алкинами (терминальными и интернальными) в синтезе потенциально биологически активных структур. Это делает рецензируемую работу цельным, логичным и завершённым исследованием, имеющим к тому же перспективы дальнейшего развития. Для достижения этой цели диссертантом был решен ряд задач, связанных с разработкой методов синтеза исходных соединений, их взаимодействия с электронодефицитными алкенами и алкинами, а также изучением биологических свойств полученных гетероциклических систем.

Литературный обзор посвящен рассмотрению основных подходов к синтезу четырех гетероциклических систем, содержащих индолизиновый фрагмент. Это бензоконденсированные аналоги пирролоизохинолинов - бензопирролоизохинолины и пирролофенантридины, производные тиеноиндолизинов, индолизиноиндолы. Каждая часть литературного обзора включает описание наиболее известных алкалоидов, содержащих соответствующий фрагмент, и данные по изучению биологической активности для рассмотренных соединений, что является весьма ценным.

Обсуждение результатов. Синтез исходных соединений осуществлялся, используя классические подходы для получения подобных соединений. Это реакция Бишлера-Напиральского в синтезе производных бензо[*h*]изохинолинов, тиено[3,2-*c*]пиридинов; реакция Пикте-Шпенглера для получения производных β -карболинов и пирроло[1,2-*a*][1,4]бензодиазепинов; бензоилирование в синтезе 6-ароилфенантридинов. Было получено более 20 исходных гетероциклических соединений (в том числе амидов).

Далее, в рамках диссертационной работы изучены превращения исходных гетероциклов под действием алкенов с электроноакцепторными группами, получены ранее неописанные гетероциклические соединения, в том числе применен многокомпонентный метод и one-pot к построению сложных гетероциклических каркасов из простых соединений. Изучено влияние конденсированных фрагментов и природы растворителя на ход реакций.

Далее в ходе работы проведено систематическое исследование домино-реакций ароилзамещенных гетероциклических соединений с участием электронодефицитных терминальных и симметричных алкинов, проведена оптимизация процесса, а также сравнение с поведением в аналогичных реакциях 1-ароилзамещенных 3,4-дигидроизохинолинов. Получены серии органических соединений. Показано, что конденсированный фрагмент, сопряженный с имино-кетонной группой, в значительной степени оказывает влияние на ход превращения. Трехкомпонентные реакции с терминальными алкинами позволяют получать соответствующие аннелированные пиррол-содержащие гетероциклические соединения, но для 6-ароилфенантридинов реализуются как двухкомпонентные. Установлено, что превращения с интернальными алкинами могут протекать по трем направлениям в зависимости от природы исходного соединения и условий проведения реакции. По результатам первичных биологических испытаний выявлены вещества, обладающие значительной противораковой, антибактериальной и фунгицидной видами активности.

Работа выполнена очень тщательно, квалифицированно и на высоком научном уровне. Следует отметить также, что экспериментальное мастерство автора позволило работать со сложнейшими многокомпонентными реакционными смесями, разделяя и идентифицируя все их компоненты. Доказательства структур синтезированных соединений основаны на широком использовании современных физико-химических методов (ЯМР-, масс-спектрометрия, в том числе высокого разрешения), для ключевых соединений выполнен рентгеноструктурный анализ. Исследования выполнены профессионально, **достоверность полученных результатов не вызывает сомнений**. Достоинством работы является наличие данных о биологической активности некоторых полученных соединений.

Именно описанные в обсуждении результатов и экспериментальной части методы и определяют **научную новизну и практическую значимость исследования**.

На основе материалов диссертации опубликовано 5 статей в высокорейтинговых журналах, рецензируемых базами данными ВАК, WoS и

Scopus. Результаты работы были апробированы на 10 всероссийских и международных конференциях. Зарегистрирован 1 патент на изобретение.

Выполненная диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 1.4.3 Органическая химия по пунктам 1 (Выделение и очистка новых соединений), 2 (Открытие новых реакций органических соединений и методов их исследования), 3 (Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул) и 8 (Моделирование структур и свойств биологически активных веществ).

Автореферат и публикации полностью соответствует содержанию работы.

Замечания по работе.

1. Как и во всякой работе присутствуют опечатки и неудачные выражения. Например, стр. 4, «представляют», «обладая атом-экономичностью» (это больше зависит от превращений, включенных в каскад), стр. 5 «выявлены субстраты», стр. 60 «образование соединений **8** происходит в соответствии с химизмом», но их количество не очень большое.
2. Не очень удачно написано введение. Весьма кратко актуальность, при этом нет акцента на полезность получаемых соединений, иллюстрации с помощью ссылок на литературу. Хотя в этом разделе есть о чем писать.
3. Неплохо было бы провести сравнительный анализ методов получения различных гетероциклических систем, представленных в литературном обзоре, а не ограничиваться констатацией результатов.
4. Превращения, описанные в разделе 2.2.4. обсуждения результатов (стр. 68) являются весьма близкими методам, описанным в разделе 1.3.2. литературного обзора (стр. 42, схемы 1.55 и 1.58). Следовало в обсуждении результатов обратить внимание на это.
5. Механизмы на стр. 59, стр. 81, как мне кажется, не совсем удачные. Возможно, механизмы должны включать внутримолекулярную атаку атома кислорода по атому углерода имино-группы с образованием эпоксида. Это бы компенсировало оба заряда в промежуточном соединении.

Диссертационное исследование Зиновьевой Анны Дмитриевны является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое

