

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора химических наук, профессора, профессора кафедры органической химии химического факультета ФГБОУ ВО Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова Зыка Николая Васильевича на диссертационную работу Обыденник Арины Юрьевны «Трансформации 1-R-1-этинил-2-метил(винил)тетрагидро- и дигидроизохинолинов. Получение конденсированных производных азепинов, азепинов, пиридинов и пирролов», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 Органическая химия (химические науки)

Гетероциклические соединения и их производные занимают лидирующее место среди биологически активных органических соединений. Азотсодержащие гетероциклы входят в состав незаменимых α -аминокислот, алкалоидов, пуриновых и пиримидиновых оснований нуклеиновых кислот, коферментов и многих лекарственных препаратов.

Производные бензазепина и пиррола, а также конденсированные системы на их основе встречаются в ряде алкалоидов и являются классом соединений, обладающим различными видами биологической активности. В настоящее время значительно расширился ассортимент препаратов фармакологического действия, полученных на основе соединений, содержащих в своём составе средние циклы и макроциклы.

Следовательно, изучение реакционной способности гетероциклических N-содержащих соединений, поиск и изучение новых реакций для получения оригинальных гетероциклических систем с полезными свойствами является задачей исключительно **актуальной и своевременной**.

Диссертационная работа имеет классическое строение и состоит из введения, литературного обзора (70 страниц), обсуждения результатов (32 страницы), экспериментальной части (58 страниц), выводов, списка цитируемой литературы, который насчитывает 167 наименований, содержит 148 схем, 13 таблиц и 10 рисунков.

Во введении обоснована актуальность и степень разработанности темы диссертации, сформулированы её цель и решаемые задачи, а также научная новизна, теоретическая и практическая значимость выполненных исследований. Представлены положения, выносимые на защиту, указан личный вклад автора, даны сведения об апробации работы на конференциях различного уровня и о публикациях по теме диссертации.

В первой главе (9-79 стр.) представлен **обзор литературы**, включающий в себя 5 разделов, посвящённый ключевым методам синтеза, модификации и биологической активности азотсодержащих гетероциклических соединений. В первом разделе рассмотрены методы синтеза пиридинового цикла; во втором – реакции формирования пиррольного цикла; третий раздел посвящён синтезу гетероциклов среднего размера; в четвёртом разделе рассмотрены пирролобензазепины; в заключительной главе обзора систематизированы реакции внутримолекулярной циклизации. Материал литературного обзора

изложен достаточно лаконично, хорошо структурирован, даёт чёткое представление о современном состоянии исследований по тематике работы. Стилль подачи информации свидетельствует о высокой научной компетенции диссертантки и может иметь самостоятельную ценность.

На основании рассмотренного обзора сформулирована следующая **цель исследования**: синтезировать перфторалкилэтинил-, метоксиметилэтинил-2-метилтетрагидроизохинолинов и этинил-2-винилтетра(ди)гидроизохинолинов с алкильными, бензильными и арильными заместителями и изучить их трансформации с участием электронодефицитных ацетиленов.

Для достижения поставленной автором цели выполнялись следующие **основные задачи**:

- Разработать метод синтеза 1-*R*-1-перфторалкилэтинил-, 1-*R*-1-метоксиметилэтинил-2-метилтетрагидроизохинолинов и 1-*R*-1-этинил-2-винилтетра(ди)гидроизохинолинов;
- Изучить химические превращения полученных изохинолинов с терминальными электронодефицитными алкинами;
- Исследовать превращения 1-*R*-2-винил-тетра(ди)гидроизохинолинов в присутствии нуклеофилов. Установить влияние заместителей в субстрате и природы растворителей на направление трансформации;
- Исследовать превращение 1-*R*-1-этинил-2-винилтетра(ди)гидроизохинолинов в присутствии солей меди (I);

В результате проведённого оппонентом анализа можно однозначно утверждать, что поставленные задачи полностью выполнены. Наиболее важные **научно-практические достижения** представленной работы следующие:

- Разработаны препаративные методы синтеза 1-*R*-1-перфторалкилэтинил-, 1-*R*-1-метоксиметилэтинил-2-метилтетрагидроизохинолинов и 1-*R*-1-этинил-2-винилтетра(ди)гидроизохинолинов с алкильными, бензильными и арильными заместителями;
- Исследовано взаимодействие метоксиметилэтинилзамещённых изохинолинов с ацетилацетиленом и метилпропиолатом и установлено образование алленсодержащих бензазецинов, а в случае присутствия арильного радикала в положении С-1 исходного изохинолина с метилпропиолатом образуется также 6-метоксиметилиденбензазецин;
- Показано, что реакции 1-алкил(бензил, арил)-1-перфторалкилзамещённых изохинолинов в трифторэтанол и с метилпропиолатом, и с ацетилацетиленом приводят только к 6-перфторалкилзамещённым бензазецинам с алленовым фрагментом;
- Изучена термическая трансформация алленов, содержащих трифторметильную группу при С-6 и найдено, что при 200°C и микроволновом облучении образуются циклопропана[cd]азулены и трициклические кетоны;

- Показано, что 1-алкил(бензил, арил)-1-этинил-2-винилтетрагидро- и 1,2-дигидроизохинолины являются перспективными прекурсорами для синтеза пирроло[2,1-*b*][3]бензазепинов или пиридо[2,1-*a*]изохинолинов;
- Найдено, что в зависимости от растворителя (гексафторизопропанол или трифторэтанол), изучаемые автором тетрагидроизохинолины при 20°C превращаются в фуоро[2',3':2,3]пирроло[2,1-*a*]изохинолины или в пиридо[2,1-*a*]изохинолины;
- Исследованы структурные превращения 1-*R*-1-этинил-2-винилтетрагидроизохинолинов в присутствии CuCN в толуоле при 150°C и микроволновом излучении и получена серия 1*H*-пирроло[2,1-*b*][3]бензазепинов;
- Получено, выделено в индивидуальном виде и однозначно установлено строение более 110 новых гетероциклических соединений с потенциально перспективными физико-химическими и биологическими свойствами;
- Разработана общая препаративная методология синтеза новых азотсодержащих гетероциклических систем;
- Проведён первичный скрининг противоопухолевой и антибактериальной активности синтезированных соединений с целью выявления кандидатов для дальнейших биохимических испытаний («соединений-лидеров»);

Таким образом автором проведено достаточно большое по объёму и экспериментально непростое исследование. Не все испробованные реакции привели к получению желаемых результатов, однако, в большинстве случаев удалось за счёт оптимизации условий проведения реакции получить новые синтетически значимые результаты.

В **экспериментальной части** приводятся данные, необходимые для анализа и понимания полученных автором результатов, а также для проверки их достоверности. Достоверность полученных результатов и выводов обоснована применением комплекса современных экспериментальных физико-химических методов. Спектральные данные, на основании которых сделано отнесение структуры полученных продуктов, подробно обсуждаются в тексте диссертации, в ряде случаев приводятся графические иллюстрации. Структура всех полученных соединений подтверждена с использованием рентгено-структурного анализа, спектроскопии ЯМР ¹H, ¹³C, ИК, хроматомасс-спектрометрии, элементного анализа и может считаться надёжно доказанной.

Основное содержание диссертационного исследования отражено в 5 статьях, опубликованных в журналах, включённых в базы данных Web of Science и Scopus и в 12 тезисах докладов на Всероссийских и Международных конференциях.

На основании анализа текста работы и публикаций автора можно заявить, что **цель работы**, сформулированная в постановочной части, автором **достигнута**, а сопутствующие ей **задачи выполнены**. Представленные в работе **научные положения, выводы и рекомендации** являются

обоснованными. Автореферат и публикации полностью отражают содержание диссертации.

Работа практически лишена методических, синтетических, теоретических и серьёзных оформительских недостатков. Тем не менее, по работе могут быть сделаны некоторые замечания или вопросы:

1. Литературный обзор занимает 70 страниц текста, что для кандидатской диссертации видимо несколько завышено;
2. В работе недостаточно подробно обсуждается, чем обусловлен значительный разброс выходов некоторых продуктов реакций, например, 5b-91%, а 5f – 24%;
3. В работе предлагается, что трансформация бензазецинов, содержащих алленовый фрагмент в 6-метоксиметилиденбензазецины (Схема 8), начинается с протонирования sp -гибридизованного атома углерода. Здесь возникает два вопроса: 1) Почему протонируется этот атом углерода, а не sp^2 -гибридизованный; 2) Может лучше провести изомеризацию в присутствии более сильной кислоты – CF_3COOH ?
4. Для активации тройной связи были апробированы P, N, S-нуклеофилы. Почему лучшие результаты получены при использовании трифенилфосфина?
5. В работе изучено каталитическое превращение 1-алкил-1-этинил-2-винилтетрагидроизохинолинов в соответствующие пирроло[2,1-b][3]бензазепины 22a. Почему выход целевого продукта растёт от 15% до 89% в ряду CuI , $CuBr$, $CuCl$, $CuCN$?

Таким образом, несмотря на указанные замечания, рецензируемая диссертация представляет собой завершённую научно-исследовательскую работу на современную актуальную тему синтеза новых конденсированных гетероциклических соединений.

Содержание работы соответствует паспорту заявленной специальности 1.4.3 – Органическая химия с разделами исследований: 1) Открытие новых реакций изучаемых органических соединений; 2) Изучение хемо-, регио- и стереоселективных особенностей этих реакций; 3) Разработка методов выделения продуктов реакции в индивидуальном виде и установления их строения; 4) Поиск оптимальных путей синтеза сложных гетероциклических систем.

Научные результаты, полученные диссертанткой, имеют существенное значение для развития синтетических подходов к перспективным классам азотсодержащих конденсированных гетероциклических производных азецинов, азепинов, пиридинов и пирролов. Некоторые результаты диссертации можно рекомендовать для включения в курс лекций «Химия гетероциклических соединений» для студентов и аспирантов.

На основании проведённого анализа всех глав диссертации следует сделать заключение, что представленная 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, профессор кафедры органической химии химического факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный университет

имени М.В. Ломоносова»

Зык Николай Васильевич



« 05 » февраль 2025

И.о. декана химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный имени М. В. Ломоносова»

доктор химических наук, профессор

Карлов Сергей Сергеевич



Контактные данные:

тел.: 89104225928; e-mail: zyk@org.chem.msu.ru

Специальность, по которой официальным оппонентом защищена диссертация:

02.00.03 – Органическая химия

Адрес места работы:

Почтовый адрес: 119991, Российская Федерация, г. Москва, ул. Ленинские горы, д. 1, стр. 3

Наименование организации:

ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Химический факультет