

## Отзыв

официального оппонента доктора химических наук, профессора, ведущего научного сотрудника, заведующего лабораторией органических и металл-органических азот-кислородных систем (№9) ФГБУН Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН **Сухорукова Алексея Юрьевича** на диссертационную работу **Зиновьевой Анны Дмитриевны** «Домино-реакции конденсированных гетероциклических соединений, содержащих имино-кетонный фрагмент, с участием электронодефицитных алкенов и алкинов», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 Органическая химия

Без сомнений, будущее органического синтеза связано с развитием методологии каскадных превращений и домино-реакций, в особенности, многокомпонентных. По сравнению с традиционными постадийными схемами синтеза, эта методология позволяет осуществлять эффективную сборку сложных полифункциональных молекул за минимальное число стадий путем смешивания нескольких простых синтетических блоков. Важнейшим достоинством мультикомпонентных домино-процессов является их широкая вариабельность – заменяя отдельные компоненты на их аналоги по реакционной способности можно добиться высокого структурного разнообразия получаемых продуктов.

Несмотря на то, что домино-реакции были известны еще на заре развития органической химии, эта область получила экспоненциальное развитие именно в наши дни. Это обусловлено, с одной стороны, с переходом к максимально экономичным и экологичным методам синтеза как в лаборатории, так и в промышленности, а с другой – потребностями медицинской химии в больших комбинаторных библиотеках потенциально биоактивных соединений. По этой причине, диссертационная работа Зиновьевой А. Д., посвященная разработке новых домино-реакций на основе гетероциклических имино-кетонов для синтеза аннелированных производных пиррола, безусловно, является **актуальным** и своевременным исследованием. Поскольку пиррольный и индолизиновый фрагменты составляет основу многих лекарственных препаратов и природных соединений (в том числе индолизиновых алкалоидов), данная работа имеет еще и высокую прикладную значимость.

Целью диссертационной работы стало систематическое исследование домино-реакций протекающих с участием акцепторов Михаэля и конденсированных гетероциклических соединений, содержащих двойную C, N-связь и кето-группу. При этом особый акцент сделан на изучении влияния природы аннелированного гетероцикла на направление реакции и эффективность ее протекания. Для этого в качестве модельных субстратов был использован широкий круг доступных аннелированных *N*-гетероциклов – 3,4-дигидробензо[*h*]изохинолины, фенантридины, 6,7-дигидротиено[3,2-*c*]пиридины, 4,9-дигидро-3*H*-β-карболины и 6*H*-пирроло[1,2-*a*][1,4]бензодиазепины.

Работу концептуально можно разделить на две значимые части. В первой части в качестве акцепторов Михаэля в изучаемых реакциях использованы электронодефицитные алкены, преимущественно α,β-ненасыщенные альдегиды и кетоны. Показано, что в условиях микроволнового облучения их реакции с гетероциклическими имино-кетонами протекают по типу домино-превращений приводя к соответствующим аннелированным пирролам и индолизинам. Механизм образования этих продуктов включает образование цвиттер-иона Михаэлевского типа с последующей атакой карбанионного центра на карбонильную группу с замыканием пятичленного кольца. Важно, что эти условия могут быть совмещены с синтезом исходных ароил-замещенных *N*-гетероциклов, позволяя реализовывать синтез целевых продуктов в трехкомпонентном варианте.

Вторая часть работы посвящена исследованию подобных превращений с участием акцепторно-замещенных алкинов. Для производных бензо[*h*]изохинолинов,  $\beta$ -карболинов, тиено[3,2-*c*]пиридинов реакции с терминальными алкинами протекают как трехкомпонентные, где в качестве дополнительного реагента выступает молекула растворителя – спирта. В результате домино-процесса получают соответствующие аннелированные пирролы, содержащие алкокси-группу в  $\alpha$ -положении пиррольного кольца. Неожиданной находкой диссертанта оказалось то, что для 6-ароилфенантридинов процесс протекает без участия спирта и сопровождается скелетной перегруппировкой. Более детальное исследование в этом направлении выявило, что перегруппировки подобного типа наблюдаются в реакциях всех изучаемых ароил-замещенных *N*-гетероциклов с интернальными алкинами, приводя к изомерным производным пирролидонов с вицинальным или геминальным расположением бывших заместителей алкина. Для большинства субстратов подобраны условия для направленного синтеза продуктов того или иного строения.

Для полученных органических соединений диссертантом получен необходимый набор анализов, подтверждающих их идентичность и химическую чистоту, с помощью современных физико-химических методов (ЯМР- и ИК-спектроскопия, хромато-масс- и масс-спектрометрия высокого разрешения, элементный анализ). Для ключевых продуктов выполнен рентгеноструктурный анализ. Исследования выполнены профессионально, **достоверность полученных результатов не вызывает сомнений.**

**Новизна диссертационного исследования** заключается в том, что были обнаружены новые домино-превращения с участием гетероциклических имино-кетонных и акцепторов Михаэля, выявлены ключевые закономерности в реакционной способности субстратов различного типа, на основе полученных данных разработаны новые синтетические методы.

В результате проведенных исследований были получены большие серии новых полигетероциклических продуктов, структура которых намекает на наличие специфических фармакологических свойств. С коллегами из профильных организаций был проведен первичный биоскрининг для ряда синтезированных соединений на наличие цитотоксической, антибактериальной и фунгицидной активности. Показано, что некоторые продукты проявляют заметную цитотоксическую активность, в частности, активность двух бензо[*h*]пирроло[2,1-*a*]изохинолинов сопоставима с алкалоидом камптотецином. Некоторые из продуктов проявляют активность против золотистого стафилококка, сенной палочки, лактобактерий грудного молока и грибка *Candida albicans*. Эти обстоятельства подтверждают **ценность результатов диссертационной работы для науки и практики.**

Диссертационная работа изложена на 197 страницах машинописного текста и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка цитируемой литературы, включающего 162 наименования; содержит 17 рисунков, 14 таблиц и 114 схем. Во введении обоснована актуальность темы исследования и сформулирована цель работы. Литературный обзор посвящен рассмотрению известных подходов к синтезу гетероциклических систем, содержащих индолизиновый фрагмент, преимущественно, природных алкалоидов. Ознакомление с ним позволяет лучше понять состояние науки в данной области, текущую проблематику и место полученных диссертантом результатов в масштабе мировых исследований. В экспериментальной части описаны методики синтеза и приведены необходимые спектральные и физико-химические характеристики полученных продуктов. Сформулированные в работе **выводы и положения обоснованы, подтверждены соответствующим экспериментальным материалом и не вызывают сомнений.**

На основе материалов диссертации опубликовано 5 статей в журналах, индексируемых в базах данных ВАК, WoS и Scopus, зарегистрирован 1 патент РФ. Результаты работы были представлены на 10 научных конференциях. **Текст автореферата и публикации соответствуют основному содержанию и положениям диссертации.**

Тем не менее, по работе Зиновьевой А. Д. возник ряд вопросов и замечаний, требующих комментария диссертанта. Основные из них перечислены ниже:

- 1) Поскольку одной из задач исследования является “изучение возможных направлений реакции в зависимости от природы конденсированного фрагмента и условий проведения превращения” в разделе “Обсуждении результатов” стоило в более явном виде обобщить полученные данные о влиянии природы аннелированного гетероцикла на реакционную способность субстратов в исследованных реакциях.
- 2) Реакции аннелирования с участием интернальных акцепторных алкинов сопровождаются скелетными перегруппировками карбанионной природы. Не пытался ли диссертант изучить механизмы этих перегруппировок с помощью квантово-химических расчетов (например, механизм, показанный на Схеме 2.36)? Также из механизма, показанного на Схеме 2.45, не вполне понятно каким образом происходит миграция атома кислорода при превращении интермедиата **B** в **C**.
- 3) Как правило, изучаемые реакции проводятся в спиртовых растворителях, которые в некоторых случаях участвуют в каскадных процессах и входят в структуру продуктов. Что происходит, если проводить реакции с терминальными алкинами (например, Схема 2.30) в других растворителях, которые не могут выступать нуклеофилами?
- 4) На стр. 78-79 диссертации, при разборе данных ЯМР спектроскопии для продуктов **23a** и **23b**, не указано, что протоны обеих метиленовых групп неэквивалентны (диастереотопны, см. описание спектров на стр. 148). С чем это связано, ведь в молекуле нет асимметрических центров? Это касается и других продуктов, содержащих бензодиазепиновый фрагмент.
- 5) В подписи к Таблицам 3 (стр. 62) и 10 (стр. 95) а также в тексте на стр. 61 и 120 указано, что “выходы указаны по конверсии”. Что означает это утверждение, и как экспериментально определялись выходы в этих случаях?
- 6) Для продуктов, содержащих в структуре атомы фтора (например, **19c**, **19d**), стоило привести данные  $^{19}\text{F}$  ЯМР. Для продуктов, охарактеризованных РСА, в диссертации отсутствуют CCDC номера, ключевые структурные параметры и условия выращивания монокристаллов.
- 7) В автореферате и диссертации присутствуют опечатки и неудачные выражения, которые затрудняют понимание материала: 1) на стр. 12 указано, что “Первой стадией является внутримолекулярное 1,3-диполярное циклоприсоединение азида к  $\omega$ -алкену (соединение **26**)”, однако синтез соединения **26** представляет собой реакцию Виттига; 2) автор активно использует неудачные термины: “преобразование” (вместо общепринятого “превращение”, например “многостадийного преобразования эфира карбоновой кислоты” (стр. 12); “циклометилирование” (стр. 12, 13); “скелетоны” (стр. 6). В автореферате присутствуют номера соединений, для которых не приведена структура, например продукты **13**, **21a,b** (в диссертации их структуры приведены), на Схеме 8 автореферата в условиях реакции справа не указан окислитель (кислород воздуха). Кроме того, на некоторых схемах отсутствуют выходы (Схема 1.1).

Эти замечания не влияют на общее положительное впечатление от работы и не затрагивают ее положения и выводы.

Таким диссертационное исследование Зиновьевой Анны Дмитриевны является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение научной задачи по созданию эффективных методов получения аннелированных производных пиррола на основе домино-реакций, имеющей важное значение как для фундаментальной науки, так и для решения конкретных прикладных задач в области органической и медицинской химии.

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, Зиновьева Анна Дмитриевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 Органическая химия.

Официальный оппонент:

доктор химических наук, профессор по специальности Органическая химия,

ведущий научный сотрудник,

заведующий Лабораторией органических и металл-органических азот-кислородных систем (№9)

ФГБУН Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН

Сухоруков Алексей Юрьевич

12.02.2025

Контактные данные:

тел.: +7-499-135-53-29; e-mail: sukhorukov@ioc.ac.ru

Специальность, по которой официальным оппонентом защищена диссертация:

02.00.03 – Органическая химия

Адрес места работы:

119991, Российская Федерация,

г. Москва, ул. Ленинский проспект, 47

ФГБУН Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН,

Лаборатория органических и металл-органических азот-кислородных систем (№9)

Подпись Сухорукова А.Ю. удостоверяю

к.х.н., ученый секретарь ученого совета Института органической химии им. Н.Д. Зелинского

Коршевец И.К.

