

Отзыв официального оппонента

доктора химических наук, профессора Аксенова Николая Александровича
на диссертационную работу Сантра Согаты
«Прямое С-С(X)-сочетание при активированной связи СНС(Y) в гетеро-
/карбоциклах как инструмент зеленой химии для создания перспективных
биологически активных молекул»,
представленную на соискание ученой степени
доктора химических наук
по специальности 1.4.3. Органическая химия

Малые молекулы широко закрепились как термин и являются одним из ключевых целей в сборке лекарственных препаратов. Данная парадигма, вероятней всего связана с балансом константы взаимодействия препарата и его молекулярной массы. Даже достижение наномолярной активности является сложно достижимой задачей, что в сочетании с большим объемом действующего вещества может создавать трудности или даже делать невозможным клиническое применение. Тем не менее, в синтетической органической химии также существует запрос на постоянное совершенствование методов модификации и сборки малых молекул, которые в данном контексте уже представляют собой минимальный набор атомов и функциональных групп. Такие методы при должной эффективности и селективности приобретают общий характер, позволяя внедрять и изменять необходимые молекулы на пути к полному синтезу необходимых структур. К данной группе относятся, прежде всего, именные реакции, а также, коммерчески реализуемые готовые реагенты. Помимо этого, возвращаясь к началу абзаца, практическое применение на данный момент также подразумевает и соответствие используемых превращений принципам зеленой химии, что нашло отражение во множестве публикаций последних лет, в которых широко применяемые в практике методы пересматриваются. Представленная диссертация посвящена решению представленных выше

задач, что делает ее тему, безусловно, **актуальной и практически значимой.**

Диссертация Сантра Согаты построена по классической схеме и состоит из введения, трёх глав, заключения и списка использованной литературы (404 ссылок), оформленной по ГОСТу. Работа изложена на 505 страницах, содержит 28 рисунков, 414 схем и 88 таблиц. Текст составлен идеально как с грамматической, так и со стилистической точек зрения, видна кропотливая работа по вычитке текста.

Как это и должно быть, литературный обзор подтверждает **актуальность** тематики. На первый взгляд, хотя он и соответствует заявленной теме, но необычайно широк и имеет большой охват реакций различного типа. Кроме того, в процессе прочтения непонятым оказывается отсутствие реакции Дарзана, когда речь заходит об ацилоксиранах. Но, по мере ознакомления с работой становятся понятными аналогии с представленным в обзоре материалом, очень ценными представляются отсылки к обзору в обсуждении результатов. Материал встречает читателя принципиально возможными путями превращений оксиранов, азиридинов, азометинов, продолжая повествование основными подходами к синтезу ключевых классов соединений, подводя к материалу, обсуждаемому далее. Таким образом, представленный обзор решает свои главные задачи - очень подробно подчеркивает важность представленных идей, описывает современное состояние и приемы, с помощью которых авторы собираются решать поставленные задачи.

Работа представляется разносторонней, раскрывая различные аспекты реакционной способности СНС(Y) связей нескольких типов, но, несмотря на это, обсуждение результатов представляет собой цельное полотно повествования, все элементы которого логически вытекают друг из друга. Логически материал можно разделить на три основных части по типу участвующих молекул: оксиранов, азиридинов, азиринов и азометинов, что хорошо согласуется со структурой обсуждения результатов. Как было

обозначено в начале отзыва, в работе можно найти множество новых превращений с интересными механизмами, наряду с поиском улучшенных условий для уже известных, прежде всего, с применением принципов зеленой химии, в том числе, перевод в каскадные реакции. Так, значительно был расширен потенциал реакции Эшвайлера–Кларка, которая ограничивается формальдегидом. Представленные реакции являются достаточно широко применимыми, общими, легко могут быть масштабированы как с точки зрения загрузки реагентов, так и с точки зрения наращивания молекулярного остова, без значительных проблем с хемоселективностью. В этом ключе интерес представляют не только целевые превращения, но и новые подходы к синтезу прекурсоров. С методологической точки зрения были использованы все самые современные подходы органической химии, уделено внимание повторному использованию реагентов, приведена тщательная оптимизация условий протекания реакции, что позволяет не только добиться максимального выхода, но и дает важную информацию о механизме реакции, ее особенностях и главное, что часто теряется из виду – оптимизационная таблица позволяет найти альтернативные условия протекания процесса, которые могут подойти значительно в большей степени при развитии превращений на новых объектах. Кроме того, показано масштабирование, что является важной компонентой для дальнейшего развития направления и возможного внедрения в практику. В силу вышесказанного, украшением работы, на мой взгляд, мог выступить полный синтез практически важных соединений, что, к сожалению, не было сделано, но и не является недостатком.

Заключительная часть работы посвящена исследованию биологической активности методами *in-silico*, что составляет важный фундамент для дальнейших исследований на клеточных культурах.

Основные положения диссертационной работы изложены в 60 рецензируемых научных изданиях, а также представлены на большом числе международных и всероссийских конференций. Всё вышперечисленное 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 ЯМР, ИК спектроскопия, масс-спектрометрия высокого разрешения, РСА. Помимо этого, представлены квантово-химические расчеты. Качество данных в равной степени с набором использованного инструментария не оставляет сомнений в выводах сделанных в работе.

Вместе с тем, несмотря на общую положительную оценку, к диссертационной работе Сантра Согаты имеются некоторые замечания и вопросы:

- 1) В работе имеются некоторые опечатки, количество которых минимально: стр. 198: “путукфеув” (generated?), стр. 310: “obatained results”.
- 2) В таблице на странице 227 температура реакции 110 °С, хотя нитрометан кипит при 100 °С.
- 3) На странице 140 масштабирование приводит к значительному падению выхода, хотя в случае, приведенном на странице 172, этого не происходит. Рассматривали ли Вы причины данного явления?
- 4) На схеме 2.46 Ts уходит из молекулы с отрицательным зарядом, что обычно не встречается. Учитывая проведение реакции в ДМСО можно предположить стадию окисления.
- 5) На схеме 2.2 представлено взаимодействие азиридинов с индолами, которые, фактически, являются стабильными енаминами. Далее показаны кислородсодержащие нуклеофилы. Работает ли реакция с аминами или енаминами? Последние будут давать ценные продукты с 1,4-расположением функциональных групп (1,4-дикетоны или 4-аминокетоны).
- 6) В тексте используются *N*-тозил азиридины, в то время как азиридины встречаются как защищенные, так и нет. Рассматривали ли Вы незащищенные соединения **1** в представленных превращениях? Например, реакция с муравьиной кислотой на схеме 2.2 будет протекать совершенно другим образом. Обсуждая ту же схему, заявленное отсутствие катализатора и растворителя не вполне точно. Эти роли выполняет муравьиная кислота.

7) Схема 2.21. Рассматривали ли Вы возможное переметаллирование цинкорганических реагентов в присутствии солей меди? Само превращение может протекать по радикальному механизму.

Следует отметить, что высказанные вопросы и замечания никоим образом не умоляют достоинств данной диссертационной работы. Таким образом, диссертационная работа Сантра Согаты представляет собой законченное целостное исследование, посвященное решению важной научно-практической задачи, а именно разработке новых, синтеза широкого круга органических соединений на основе доступных реагентов, что соответствует современным требованиям зеленой химии. Все результаты работы получены диссертантом лично или при его непосредственном участии. Полученные в работе данные являются новыми и, несомненно, представляют научный и практический интерес. По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, степени достоверности результатов и обоснованности выводов диссертационная работа Сантра Согаты полностью отвечает всем требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, в том числе п. 9 Положения о присуждении ученых степеней в УрФУ, а также соответствует паспорту специальности 1.4.3. Органическая химия, а ее автор – Сантра Согата – заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Официальный оппонент,

Доктор химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия,
профессор, заведующий кафедрой органической химии химического
факультета ФГАОУ ВО «Северо-Кавказский федеральный университет»

Аксенов Николай Александрович

31.10.2024

Контактные данные:

Тел.: 8(8652)33-08-50

E-mail: naksenov@ncfu.ru

Адрес официального места работы:

355017, г. Ставрополь, ул. Пушкина, 1

