

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию Сантра Согата «**Прямое С-С(Х)-сочетание при активированной связи СНС(У) 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

Работа Сантра Согата посвящена исследованию трансформаций малых молекул (азиринов, азиридинов и оксиранов), азометинов и их прекурсоров (карбонильных соединений), а также этиленов и ацетиленов в реакциях с различными синтонами, протекающими через формирование связи С–С и С–Х (Х – гетероатом). Реакции формирования данных связей являются фундаментальными для конструирования биологически активных соединений разнообразных классов, поэтому исследования в данном направлении сохраняют свою актуальность и по сей день. При этом современные тенденции развития общества требуют привлечения для синтеза вышеупомянутых соединений и других перспективных молекул (например, важных синтонов, лигандов, флуорофоров и др.) так называемых «зеленых» методов синтеза, в частности процессов прямой С–Н функционализации, реакций прямого нуклеофильного замещения водорода (S_N^H), а также металл-катализируемых процессов окислительного кросс-сочетания (dehydrative cross-coupling, DCC). Достоинством таких реакций является отсутствие стадии префункционализации субстрата или реагента, а наиболее типичным побочным продуктом реакции является вода. Следует отметить, что первая стадия реакции – образование продукта присоединения – протекает с высокой степенью атомной эффективности. В связи с вышесказанным, важность и **актуальность** диссертационной работы Сантра Согата, направленной на развитие инструментов зеленой химии для создания перспективных биологически активных молекул, не вызывает сомнений.

Диссертационная работа написана на английском языке, размещена на 505 страницах, построена в традиционном стиле и состоит из введения, литературного обзора (глава 1), обсуждения собственных исследований автора (глава 2), экспериментальной части (глава 3), заключения, выводов, списка сокращений и списка использованной литературы, в котором приведены 404 ссылки на литературные источники. Работа содержит 414 схем, 88 таблиц и 28 рисунков.

Во введении диссертантом обоснована актуальность исследования, сформулированы цель и задачи диссертационной работы, а также научная новизна, теоретическая и практическая значимость полученных результатов.

В первой главе диссертантом рассмотрены и систематизированы методы получения азиридинов и эпоксидов, процессы функционализации связей C(H)C и C(H)CY ($Y \neq C$) в азиридинах, азиринах и эпоксидах, процессы раскрытия азиридинового цикла и его расширения с образованием азетидинов, пирролов, азолов, пиридинов и азепинов, методы синтеза азометинов, процессы функционализации связей C(H)Y ($Y \neq C$) в азометинах и альдегидах, использование азометинов и альдегидов для получения азагетероциклов: индолов, изоиндолов и их конденсированных производных, бензимидазолов, имидазо[1,2-*a*]пиридинов, хинолинов, дипиррометанов и их конденсированных производных, тримеризация индолов. Также рассмотрены процессы тримеризации индолов, алкенилирования индолов, реакции функционализации при связи C=C: региоселективная 1,2-дифункционализация, образование ацеталей, синтез замещенных 1,4-диоксанов, синтез дииодзамещенных производных, синтез производных α -аминокетонов, реакции 4-гидроксикумаринов, синтез пирано[3,2-*c*]кумаринов.

Вторая глава (обсуждение результатов) посвящена обсуждению собственных результатов автора и содержит 33 раздела, классифицированных по типу вовлеченных в трансформации субстратов: трехчленных гетероциклов (азиридинов, азиринов и оксиранов), азометинов и их прекурсоров (карбонильных соединений), замещенных этиленов и ацетиленов. Были исследованы региоселективные реакции нуклеофильного раскрытия цикла азиридинов в присутствии апротонных имидазолиевых цвиттер-ионных расплавленных солей и наночастиц CuO, которые привели к получению β -функционализованных аминов, представляющих собой производные биоактивных соединений, таких как мелатонин и катинон. Автором продемонстрирована возможность раскрытия азиридинового цикла под действием муравьиной кислоты с образованием производных β -аминоспиртов. Также было показано, что, в отличие от азиридинов, их ненасыщенные аналоги, 2*H*-азирины, в реакциях с муравьиной кислотой и другими органическими кислотами образуют *N*-ацил-/*N*-формил- α -аминокетоны – ценные прекурсоры для получения малодоступных другими методами бис(β, β' -диалкоксикарбонильных) соединений, селеноэфиров и 3-трифторметил-1,2,4-триазина. В развитие тематики, автором осуществлен синтез β -галогенаминов, структура которых была однозначно подтверждена методом PCA, путем раскрытия цикла азиридинов под действием системы $NH_2OH \cdot HCl/NaIO_4$ или галогенидов аллилцинка в присутствии $Cu(OAc)_2$. В последнем случае крайне интересным является факт нетипичного поведения аллилцинка, который выступает как источник галогенид-аниона, а не аллильного фрагмента. Изучение влияния других солей на протекание реакции показало, что в присутствии нитрата серебра происходит образование неожиданных побочных продуктов,

β -(нитроокси)замещенных аминов, структура которых также была доказана методом РСА, под действием *in situ* формирующегося нитрата цинка. Данный факт был подтвержден модельной реакцией, когда в отсутствие галогенидов аллилцинка и в присутствии нитрата цинка происходило образование вышеупомянутых продуктов в качестве основных. На примере синтеза оксазолидинов автором продемонстрирована возможность использования азиридинов в реакции расширения цикла под действием AgOTf и H₂O. Также автором разработан механохимический метод имидазола взаимодействием азиридинов с нитрилами. В заключение исследований трехчленных гетероциклов диссертантом было осуществлено региоселективное C(sp³)-Н ацилоксилирование арил-2*H*-азиринов действием (диацетокси)иодбензола в присутствии красителя Бенгальский розовый в условиях фотооблучения синей LED лампой. Ключевой стадией данного процесса является одноэлектронный перенос (SET) от красителя к PIDA с образованием ацетокси-радикала в условиях фотооблучения.

В продолжение исследований диссертантом были изучены превращения азометинов, являющихся прекурсорами азиридинов, а также прекурсоров азометинов – альдегидов и кетонов – как в ключевых для азометинов трансформациях, так и в новых превращениях. Так, была продемонстрирована возможность хемоселективного синтеза третичных аминов из альдегидов методом восстановительного аминирования, а также возможность получения изоиндоло[2,1-*a*]хиназолинов, *N*-алкоксилированных бензимидазолов и 1,2-дизамещенных бензимидазолов реакцией карбонильных соединений с аминами в присутствии нанooksида индия. Согласно предложенному диссертантом механизму, ключевым во всех случаях является формирование азометинов *in situ*. В развитие этих исследований диссертантом были разработаны катализируемые дешевым и доступным хлоридом железа (III) синтезы имидазо[1,2-*a*]пиридинов посредством трехкомпонентной домино-реакции между альдегидами, аминами и нитроалканами или каскадной реакции между нитроолефинами и 2-аминопиридинами, а также синтез замещенных хинолинов с помощью каскадной реакции с участием анилинов, альдегидов и нитроалканов. Как и в вышеописанных примерах, автором постулируется образование азометинов *in situ* с последующей атакой по фрагменту C=N. На заключительном этапе этого исследования автором были изучены катализируемые расплавленными цвиттер-ионными имидазолиевыми солями реакции альдегидов/азометинов с индолами и пирролами, приводящие к образованию ди(1*H*-индол-3-ил)метанов и дипиррометанов соответственно. Одной из находок диссертанта явилась тандемная тримеризация индолов, протекающая в отсутствие альдегидов, катализируемая кислой ионной жидкостью Бренстеда и приводящая к образованию 2-(2,2-ди(1-*R*-индол-3-

ил)этил)анилинов. Для подтверждения практической применимости метода в граммовых количествах был синтезирован ингибитор связывания онкопротеина MDM2 с белком p53.

В заключительных подразделах второй главы диссертантом на примере стиролов и других непредельных соединений были рассмотрены ключевые для азиридинов превращения, а также новые трансформации, недоступные в ряду азиридинов. Например, действием системы $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}/\text{NaIO}_4$ была осуществлена региоселективная 1,2-дифункционализация олефинов с образованием β -иодоспиртов, терминальных ацеталей, 2,3-дизамещенных 1,4-диоксанов, а также вицинальных диодсоединений. На примере взаимодействия олефинов с 4-гидроксикумаринами осуществлены C3-алкилирование 4-гидроксикумарина, тандемный региоселективный синтез пирано[3,2-с]кумаринов, O-винилирование 4-гидроксикумарина, а также механохимический синтез 4-гидрокси-3-тиометилкумаринов. На примере 1,4-нафтахинона была осуществлена реакция тиоаминирования.

В предпоследнем подразделе второй главы диссертантом представлены квантово-химические расчеты реакционной способности исследуемых соединений, где, вполне ожидаемо, сделан вывод о том, что во всех представленных превращениях наиболее реакционноспособными являются трехчленные гетероциклы: азиридины, азирины и оксираны.

В последнем подразделе главы 2 диссертантом представлены результаты оценки биологической активности полученных соединений методом *in silico*, согласно которым ряд соединений может проявлять противоопухолевую и противовирусную активность. Остается только сожалеть о том, что полученные данные не были подтверждены экспериментами *in vitro*.

В целом, диссертантом представлены достаточно разнообразные данные о реакционной способности трехчленных гетероциклов, азометинов, олефинов и ацетиленов. Диссертантом подробно исследованы превращения изучаемых соединений, проведена оптимизация условий реакций, исследовано влияние различных условий (температуры, соотношения реагентов, природы катализатора) на направление процесса, изучены возможности повторного применения катализаторов и масштабирования синтеза до граммовых загрузок. Одним из достоинств работы является использование простых и доступных катализаторов: наночастиц металлов, хлорида железа (III), кислот Льюиса или Бренстеда, а также ионных жидкостей/расплавленных солей. Также достаточно эффективно использован метод механосинтеза, в том числе мультикомпонентный.

В главе 3 (экспериментальная часть) подробно описаны методики синтеза и выделения полученных соединений, приведены их физико-химические и спектральные

характеристики. Структуры всех синтезированных соединений доказаны с привлечением современных физико-химических методов анализа: ^1H и ^{13}C ЯМР спектроскопии, ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии, элементного анализа, электронной спектроскопии, рентгеноструктурного анализа. Все это свидетельствует о высокой достоверности полученных данных.

Научная новизна и теоретическая значимость результатов.

Автором впервые осуществлено прямое ацилоксилирование фрагмента $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ в 2-арил азиридинах без раскрытия цикла в условиях фотоактивации; впервые продемонстрирована возможность региоселективного нуклеофильного раскрытия цикла в азиридинах и азиринах в условиях активации ионными жидкостями, а также наночастицами CuO ; обнаружена новая $\text{Cu}(\text{II})$ -катализируемая трансформация азиридинов и оксиранов под действием аллилгаллидов цинка, генерированных *in situ*, с образованием исключительно β -галогензамещенных NTs-аминов или β -галогеноспиртов и их производных, а не продуктов аллилирования; найдена новая трансформация NTs-замещенных азиридинов под действием нитратов $\text{Cu}(\text{II})$ или $\text{Zn}(\text{II})$ в растворителе или при его отсутствии, приводящая к образованию β -(нитроокси)замещенных NTs-аминов; впервые продемонстрирован самокатализируемый синтез *N*-ацил-/*N*-формил- α -аминокетонов в реакциях 3-арил-2*H*-азиринов/2-Me/Ph-3-арил-2*H*-азиринов с муравьиной кислотой и другими органическими кислотами; впервые показана возможность *O*-винилирования атома кислорода в 4-гидроксикумарилах под действием терминальных ацетиленов; продемонстрирована возможность получения биологически важных селеноэфиров из α -аминокарбонильных соединений и диселенидов; впервые осуществлена прямая окислительная $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}$ дифункционализация 1,4 нафтохинонов под действием аминов и тиолов.

Практическая значимость работы.

С использованием процессов прямой функционализации активированной связи $\text{C}(\text{H})\text{C}$ и $\text{C}(\text{H})\text{Y}$ (Y = гетероатом) и сопутствующих трансформаций в рядах гетеро- и карбоциклических субстратов синтезированы биологически активные препараты или их прекурсоры: мелатонин, катинон, золиимидин, кумарины, антитромботические средства ряда варфарина и др., а также важные органические синтоны. Найдены эффективные подходы к синтезу β -галогеноспиртов, β -функционализированных аминов, α -аминокетонов. На примере последних продемонстрирована возможность получения потенциально биоактивных селеноэфиров, малодоступных другими методами; Разработаны эффективные методы синтеза α,β -дифункционализированных алканов, на примере производных этиленгликоля продемонстрирована возможность получения замещенных 1,3-диоксоланов и энантимерно чистых замещенных 1,4-диоксанов. С использованием процессов

присоединения по активированной связи C(H)C и C(H)Y (Y = гетероатом) и сопутствующих трансформаций в гетеро- и карбоциклических субстратах синтезированы широкие ряды соединений с постулированной биологической активностью: замещенных окса- и имидазолов и их аннелированных производных, (аза)хинолинов и их аннелированных производных, замещенных 4-гидроксикумаринов и их аннелированных производных (пирано[3,2-*c*]кумаринов), тиаминозамещенных нафтохинонов, а также производных 2,2'-дипиррометанов и 3-замещенных индолов, включая 3,3'-дииндолилметаны. Разработаны и успешно реализованы «зеленые» методы активации (фото-, механо-, наночастицами металлов, ионными жидкостями, расплавленными солями и т.д.) процессов присоединения по (не)активированной связи C(H)-C и C(H)-Y (Y ≠ C) в гетеро- и карбоциклах, а также ациклических производных. Предложенные реакции характеризуются низкими значениями *E*-факторов, протекают в отсутствие растворителя, требуют минимальной очистки продуктов (как правило, без использования хроматографии).

По теме диссертации опубликованы 33 статьи в научных журналах, рекомендованных ВАК и индексируемых в международных базах цитирования WoS и Scopus, и 27 тезисов докладов на научных конференциях. Содержание **автореферата** полностью отвечает содержанию диссертации, а приведенные публикации отражают основное содержание диссертации.

При прочтении диссертационной работы и автореферата возникли следующие замечания и вопросы:

Замечания по диссертации и автореферату:

1. В автореферате химические схемы представлены очень мелко и трудночитаемы.
2. В оформлении схем реакций отсутствует единый формат в обозначении условий, например, RT и rt, заместителей, например, aryl и Ar, растворителей, например, CH₂Cl₂ и DCM, CH₃CN и MeCN, и т.д.
3. Имеется несовпадение реакционных условий в диссертации и автореферате, а именно, схема 2.8 (диссертация) – 70 °C, схема 3 (автореферат) – 60 °C.
4. В экспериментальной части отсутствует описание приборов, используемых для ПСА, масс-спектрометрии, элементного анализа.
5. В схеме 1.257 диссертации в качестве реагента указан пиридин-*N*-оксид, однако, в составе образовавшегося продукта, α-аминокетона, фрагмент пиридина не представлен.
6. В экспериментальной части отсутствует единообразие в описании данных, например соединения **3r**, **3u**, **3v**, **3z**, **3u'**, **3o'**, **3q'**.

7. В тексте диссертации присутствуют опечатки и грамматические ошибки, например, стр. 7 «...aza- and carbocycles», стр. 9 «malatonin», стр. 14 «arl», «azirdines», стр. 28, 31 «ph» (Ph), стр. 198 «путукфеув».

8. Названия подглав в диссертации и автореферате не всегда совпадают, что затрудняет ознакомление с работой.

9. На стр. 19 4 строка снизу автореферата перепутаны местами слова: вместо «от PIDA к бенгальскому розовому (RB)» нужно было написать «от бенгальского розового (RB) к PIDA».

Вопросы:

1. Исследовалось ли диссертантом биологическая активность полученных соединений?
2. В случае азиридинов и продуктов нуклеофильного раскрытия цикла ожидается их существование в виде смеси стереоизомеров из-за присутствия ассимметрического атома углерода. Исследовалось ли диссертантом соотношение стереоизомеров?
3. Чем обусловлен выбор ионных жидкостей/расплавленных солей – их доступностью или иными факторами?
4. Изучалось ли диссертантом взаимодействие оксо-аналогов азиридинов – оксиранов – с нитратами металлов?

Указанные замечания и вопросы носят лишь уточняющий характер и ни в коем случае не снижают достоинства данной работы.

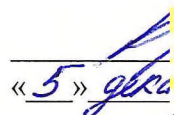
Представленная диссертационная работа соответствует паспорту специальности 1.4.3. «Органическая химия»: п. 1 «Выделение и очистка новых соединений», п. 3 «Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул», п. 7 «Выявление закономерностей типа «структура-свойство».

Таким образом, диссертационная работа Сантра Согата «Прямое C-C(X)-сочетание при активированной связи СНС(Y) в гетеро-/карбоциклах как инструмент зеленой химии для создания перспективных биологически активных молекул» представляет собой завершённую научно-квалификационную работу, в которой содержится решение научной задачи, имеющей большое значение для современной органической химии, а именно, разработаны «зеленые»/рациональные методы получения биологически-активных молекул/лекарственных препаратов или их прекурсоров/аналогов, а также важных синтонов, недоступных с помощью традиционных синтетических методов.

По поставленным задачам, уровню их решения, актуальности, научной новизне, практической значимости, полученным результатам и их достоверности диссертация

Сантра Согата отвечает требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям, 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
Коротаев Владислав Юрьевич


« 5 » декабря 2024 г.

доктор химических наук (1.4.3. Органическая химия),
Федеральное образовательное государственное автономное учреждение высшего
«Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина»,
ведущий научный сотрудник отдела химического материаловедения НИИ
физики и прикладной математики Института естественных
наук и математики
e-mail: korotaev.vladislav@urfu.ru; тел: +7 (343) 389-95-97

Подпись Коротаева В.Ю. заверяю,
Ученый секретарь УрФУ,
к.т.н., доцент
« 05 » декабря 2024 г.


 Морозова В.А.