

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу

Зимницкого Николая Сергеевича на тему «Стабилизированные азометинилиды на основе индено[1,2-*b*]хиноксалинонов в реакциях [3+2]-циклоприсоединения с электрофильными алкенами», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 - органическая химия.

Диссертация Зимницкого Николая Сергеевича посвящена изучению способов синтеза спиро[инденохиноксалин-спиропирроли(зи)динов] по реакции [3+2]-циклоприсоединения с участием стабилизированных азометинилидов и различных сопряженных алкенов и изучению их свойств.

Реакции [3+2]-циклоприсоединения широко изучаются на протяжении последних нескольких десятков лет, однако, несмотря на это, в химии азометинилидов, как правило выступающих в роли 1,3-диполей в таких реакциях, до сих пор существует большое количество малоизученных областей. К таким областям, несомненно, относятся и реакции с участием 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-она. Учитывая потенциальные и подтвержденные биологические свойства, проявляемые получаемыми спироаддуктами, а также особенности протекания циклоприсоединения, данная тематика и представленная соискателем работа, бесспорно является актуальной с точки зрения развития методов направленного органического синтеза биологически активных молекул.

Диссертационная работа построена традиционно, изложена на 140 страницах и включает в себя введение, литературный обзор, обсуждение полученных результатов, экспериментальную часть, заключение, список используемых сокращений и список литературы, состоящий из 83 ссылок.

Литературный обзор состоит из четырех основных частей. Каждая из этих частей посвящена реакциям азометинилидов на основе 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-она с различными диполярфилами: α,β -непредельными кетонами, производными α,β -непредельных карбоновых кислот, сопряженными нитроалкенами и циклическими диполярфилами, соответственно. В целом литературный обзор хорошо структурирован и несет в себе элементы аналитического и критического наполнения. Его содержание полностью освещает полученные ранее результаты и даёт возможность осуществить постановку конкретных задач исследования. В заключении к литературному

обзору проанализированы основные вопросы, требующие дальнейшего изучения в рамках химии данных азометин-илидов.

Во второй части приводится обсуждение полученных результатов. На начальном этапе диссертантом на основании литературного обзора поставлены основные задачи исследования, заключающиеся в исследовании реакций стабилизированных азометин-илидов с различными сопряженными алкенами, установления точной структуры получаемых соединений, а также исследование их химических и биологических свойств.

В первом подразделе детально изучены реакции стабилизированных азометин-илидов на основе 11*H*-индено[1',2-*b*]хиноксалин-11-она и 6*H*-индено[1,2-*b*]пиридо[3,2-*e*]пиразин-6-она с β -нитростиролами. Несмотря на то, что подобные реакции описывались в работах других исследователей, эта работа стала одним из первых примеров включения инденопиридопиразиона в реакции циклоприсоединения, а также сравнения химической активности и селективности реакций илидов, полученных из L-пролина и саркозина. В частности, было показано изменение регионарности и селективности процесса, а также сравнительное снижение активности саркозинового азометин-илида, что не было упомянуто в ранних работах, посвященных аналогичным реакциям.

Во втором подразделе описываются реакции с участием 2-тригалогенметил-3-нитро-2*H*-хроменов, что является логичным продолжением первого подраздела, поскольку в большинство реакций эти соединения вступают своим β -нитростирольным фрагментом. Как и в предыдущем случае, наблюдалось сильное различие в свойствах азометин-илидов, полученных из пролина и саркозина. Отличительной особенностью этой части является подробнейшее исследование механизма образования саркозиновых спироаддуктов, основанное на установлении строения каждого из полученных продуктов, а также изучении их изомеризации. Это позволило установить два принципиально важных момента: 1) реакция между инденохиноксалин-саркозиновым азометин-илидом и сопряженными нитроалкенами проходит по несогласованному механизму (танDEM реакций Михаэля и Манниха), тогда как пролиновые илиды вступают в аналогичную реакцию согласованно, чем и объясняется разница в их поведении; 2) строение циклоаддуктов реакций саркозинового илида можно контролировать, варьируя условия проведения реакции. Оба этих вывода крайне важны с точки зрения направленного синтеза биологически активных веществ.

В третьем подразделе продемонстрировано влияние наличия дополнительной электроноакцепторной группы в алкене. На примере арилиденмалонитрилов показано, что в этом случае влияние вторичных

орбитальных взаимодействий на характер протекания реакции снижается, и становится более заметным влияние стерических затруднений в переходном состоянии. Также было замечено, что в реакциях с пролиновыми азометин-илидами, продукт может быть образован с образованием связи между электрофильным β -атомом малонитрила как с более, так и с менее замещенным концом илида в зависимости от использованной пары алкен-илид. Стерический фактор становится особенно заметен при сравнении реакций пролиновых и саркозиновых азометин-илидов. В последних отсутствует стерическое затруднение пролинового кольца, что приводит к получению продуктов с трансидным расположением арильного кольца алкена и хиноксалинового фрагмента илида.

В четвертом подразделе, на примере арилиденацетонов, изучается поведение стабилизированных инденохиноксалиновых илидов в реакциях с ненасыщенными кетонами. Аналогичные реакции с участием различных халконов описаны в отдельной главе литературного обзора, однако арилиденацетоны, несмотря на их легкодоступность и синтетическую привлекательность, ранее в реакциях с инденохиноксалиновыми илидами не исследовались. Было обнаружено, что арилиденацетоны сильно уступают в реакционной способности вышеописанным алкенам – реакция проходит в течение долгого времени и при высоком нагреве. При этом даже в таких условиях удалось получить всего 2 продукта саркозинового илида с низким выходом. Stereo- и региохимия основных продуктов соответствовала литературным данным для халконов, однако также были зафиксированы три случая образования побочных региоизомеров. Стоит отдельно отметить, что ни сам факт образования побочных продуктов, ни их строение не нашли отражения в литературных данных как для реакций халконов, так и других электрофильных алкенов.

Пятый подраздел является логичным продолжением подраздела четвертого и посвящен реакциям 1,5-диарилпент-4-ен-1,3-дионов. Данные соединения можно представить как арилиденацетоны с дополнительным ароильным фрагментом, однако было показано, что они обладают значительно более высокой реакционной способностью. Основная масса продуктов была получена при незначительном нагреве в течение одних суток. При этом реакция протекала полностью регио- и стереоселективно, без образования побочных продуктов. Полученные спироаддукты содержали 1,3-дикетоновый фрагмент, благодаря чему отдельные их представители были в дальнейшем вовлечены в реакции с арилгидразинами, гидразингидратом и гидроксиламином. Все модификации протекали с высокими выходами и приводили к образованию соответствующих гетероциклов – пиразолов и изоксазолов. Пиразолы,

полученные из незамещенного гидразина существуют в виде двух таутомеров, что было подтверждено с помощью ЯМР спектров. Ряд из 9 синтезированных *N*-арилзамещенных пиразолов и исходных для них спироаддуктов протестирован *in vitro* на цитотоксическую активность по отношению к линии раковых клеток HeLa. В результате показано, что введение арилпиразольного фрагмента, как правило, приводит к увеличению противораковой активности, причем один из изученных пиразолов проявил активность на одном уровне с препаратом сравнения – камптотецином.

В экспериментальной части работы приводятся исчерпывающие данные по методам синтеза исходных и конечных продуктов, а также полные физико-химические и спектральные характеристики полученных соединений. Экспериментальная часть работы выполнена на высоком уровне, что **не вызывает сомнений в достоверности полученных результатов**. Структура и чистота всех полученных соединений убедительно доказаны при помощи ИК, ЯМР ^1H , ^{19}F и ^{13}C спектроскопии, масс-спектрометрии, данных элементного и рентгеноструктурного анализов.

Научная новизна полученных результатов не вызывает сомнений и состоит в синтезе широкого ряда новых спиропирроли(зи)динов реакцией [3+2]-циклоприсоединения 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-она и 6*H*-индено[1,2-*b*]пиридо[3,2-*e*]пиразин-6-она с участием β -нитростиролов, 3-нитро-2*H*-хроменов, арилиденмалонитрилов, арилиденацетонов и диарилпентендионов, установлении зависимости направления реакции циклоприсоединения и конфигурации спироаддукта от структуры использованных алкенов и условий проведения реакции, а также в изучении возможности химической модификации полученных спироаддуктов.

Практическая значимость работы высока и заключается не только в разработке методов синтеза сложных полиядерных соединений, сочетающих фармакофорные остатки инденохиноксалина и спиропирроли(зи)дина и представляющих собой новые гетероциклические системы, но и в установлении возможности использования получаемых продуктов в реакциях изомеризации или функционализации с получением новых гетероциклических систем.

В целом, диссертационное исследование изложено грамотно, подробно и обстоятельно. При прочтении диссертации и автореферата возник ряд замечаний и вопросов.

1. Не совсем обоснован выбор партнеров для исследуемых превращений. Создается впечатление, что выбор был обусловлен с одной стороны доступностью, а с другой стороны тем, что именно эти реагенты не были ранее изучены в этих реакциях. В частности, это касается трех выбранных аминокислот.

2. В работе отсутствуют таблицы оптимизации реакционных условий, так что создается впечатление, что автору повезло и первые использованные условия проведения каждой отдельной реакции были удачны. Почти каждая реакция изучалась в разных условиях, не ясно, как они были выбраны.
3. Интересное наблюдение касается изомеризации спирохроменопирролинденохиноксалина 11 в ампуле для снятия ЯМР. Интерпретация наблюдаемого понятна и убедительна. Не ясно только, почему эти процессы не происходят при синтезе этого соединения, протекающего в заметно более жестких условиях, чем снятие спектров ЯМР?
4. Выводы по работе носят довольно узкий характер, касаются каждой узкой реакции. Было бы желательно услышать сформулированные (на основе всей работы) обобщенные выводы, носящие прогностический характер.
5. В диссертационной работе, в отличие от автореферата, мало описок и опечаток. В автореферате на стр. 6 отсутствуют формулы изучаемых реагентов с номерами (соединений 1-6), что вносит определенную путаницу, особенно в начале. Соединения 5 отсутствуют на стр. 6, присутствуют на стр. 17 автореферата, но с другими формулами. Под несколькими схемами знак X ошибочно представлен как N.
6. Неясно, почему пиразолы и изоксазолы названы конъюгатами? Объяснение регионаправленности реакции с арилгидразинами на стр. 67 неудачно, поскольку в исходных соединениях «ароильная группа» отсутствует.

Необходимо отметить, что вопросы и замечания носят лишь частный характер и нисколько не умаляют общих достоинств данной работы. Отдельно хочется подчеркнуть прекрасное оформление и стиль написания диссертации, которая написана доступным понятным специалисту языком.

Диссертационная работа Зимницкого Н.С. является законченным научным исследованием, отличается научной новизной, выполнена на хорошем экспериментальном и теоретическом уровне с использованием современных физико-химических методов анализа. Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений. Автореферат полноценно отражает проведенное исследование. Результаты исследования изложены в 14 печатных работах, в том числе в 6 научных статьях в рецензируемых журналах, соответствующих требованиям ВАК РФ и Аттестационным советом УрФУ, предъявляемым к журналам, в которых должны быть опубликованы основные результаты работ.

По актуальности темы, объему выполненных исследований, новизне полученных результатов, методам исследования и практической значимости диссертационная работа «Стабилизированные азометин-илиды на основе индено[1,2-*b*]хиноксалинонов в реакциях [3+2]-циклоприсоединения с электрофильными алкенами» отвечает требованиям, предъявляемым к

кандидатским диссертациям и отвечает критериям, изложенным в п. 9 Положения о присуждении ученых степеней в УрФУ, а ее автор Зимницкий Н.С. несомненно заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Официальный оппонент:
 Доктор химических наук
 по специальности 02.00.03 –
 органическая химия, профессор



Масливец Андрей Николаевич

Наименование организации:

24.11.2020

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный национальный исследовательский университет»

Должность:

Заведующий кафедрой органической химии

Адрес: 614990, г. Пермь, ул. Букирева, 15

Телефон: 89127827895

Адрес электронной почты: koh2@psu.ru



Подпись А.Н. Масливец, заверяю
 именной секретарь совета
 Е.И. Акимович