

Отзыв

официального оппонента на диссертационную работу

Зимницкого Николая Сергеевича на тему «**Стабилизированные азометин-илиды 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

Актуальность работы. Диссертационная работа Зимницкого Николая Сергеевича посвящена исследованию реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения стабилизированных азометин-илидов по активированной двойной связи алкенов. Этот процесс позволяет на основе доступных реагентов получать уникальные гетероциклические структуры, содержащие фрагменты спиропирролидинов и спиропирролизидинов, многие из которых проявляют биологическую активность. Чрезвычайно важно, что синтез сложных гетероциклических систем протекает в мягких условиях в отсутствие катализатора, отличается высокой регио- и стереоселективностью, простотой выделения целевого продукта.

В качестве объектов исследования диссертант выбрал реакции стабилизированных азометин-илидов, генерируемых *in situ* из инденохиноксалинонов и α -аминокислот, с электрофильными алкенами. Выбор направления исследования представляется **своевременным и актуальным**, поскольку указанные процессы были ранее малоизучены, но позволяли надеяться на получение серии новых сложных биологически активных гетероциклов. Не менее важным представлялись исследование стереохимии и механизмов образования целевых продуктов.

Для достижения поставленной цели диссертантом решались следующие задачи:

- проведение реакций циклоприсоединения азометин-илидов на основе инденохиноксалинонов с такими алкенами, как β -нитростиролы, 3-нитро-2Н-хромены, арилиденмалонитрилы, арилиденацетоны и диарилпентендионы;
- установление стереохимии синтезированных соединений и механизма протекания реакции циклоприсоединения для каждого ряда циклоаддуктов;
- синтез спиро[инденохиноксалин-спиропирролидиновых] конъюгатов на основе продуктов циклоприсоединения, и исследование их цитотоксической активности.

Научная новизна и теоретическая значимость работы:

Основные достижения диссертанта, на мой взгляд, заключаются в следующем:

Предложены новые комбинации коммерчески или препаративно доступных реагентов, позволяющих генерировать *in situ* новые типы стабилизированных азометин-илидов. Показано, что их реакции с функционализированными енонами (β -нитростиролами, 3-нитро-2Н-хроменами, арилиденмалонитрилами, арилиденацетонами и диарилпентендионами) приводят к новым гетероциклическим структурам, имеющим фрагменты спиропирролидинов и спиропирролизидинов.

Установлено, что конфигурация спиро-аддукта контролируется как природой заместителя в алкене, так и условиями проведения реакции.

Показано, что спиро[инденохиноксалин-спиропирролидины], содержащие фрагмент 1,3-дикетона, вступают в циклоконденсации с производными гидроксиламина и гидразина с образованием соответствующих гетероциклических конъюгатов.

Выявлены оптимальные условия образования целевых гетероциклических систем, содержащих фрагменты спиропирролидинов и спиропирролизидинов, включая более сложные гибридные структуры (конъюгаты).

В целом, предложена эффективная методология формирования гетероциклических систем и гибридных структур, включающих фрагменты спиропирролидинов и спиропирролизидинов, и содержащих до четырех новых хиральных центров с заданным расположением и пространственной ориентацией заместителей.

Практическая значимость результатов.

На основе коммерчески или препаративно доступных реагентов разработаны методы регио- и стереоселективного синтеза новых полиядерных гетероциклических систем, сочетающих фармакофорные остатки инденохиноксалина и спиропирроли(зи)дина. Причем, в большинстве случаев образующиеся продукты выкристаллизовываются из реакционной смеси и не требуют дополнительной очистки, а выходы их составили 48–94%

Показано, что спироаддукты диарилпентендионов, содержащие фрагмент 1,3-дикетона, являются ценными билдинг-блоками для формирования более сложных гетероциклических систем, включающих гетероциклы различной природы (конъюгаты). Отдельные представители этих конъюгатов обладают высокой цитотоксичностью по отношению к линии раковых клеток HeLa. Синтетический потенциал соединений с фрагментами 1,3-дикетона очень высок и позволяет синтезировать большие ряды сложных молекул с фармакоформными фрагментами.

Простота получения большого числа впервые синтезированных соединений создает возможности для масштабирования процессов, вплоть до промышленных объемов.

Общая характеристика работы

Диссертационная работа Зимницкого Н.С. построена традиционно и включает введение, литературный обзор, обсуждение полученных результатов, экспериментальную часть, выводы и список цитируемой литературы. Диссертация изложена на 140 страницах машинописного текста, содержит 49 схем, 30 таблиц, 25 рисунков. Библиографический список цитируемой литературы включает 83 наименования.

Во введении диссертационной работы обоснована актуальность, сформулированы цель и задачи исследований, научная новизна и практическая значимость.

В первой главе приводится обзор литературы по использованию стабилизированных азометин-илидов на основе инденохиноксалинонов в реакциях [3+2]-циклоприсоединения. Поиск литературных данных осуществлялся в базах данных Reaxys, SciFinder, Scopus и Web of Science. Полнота обзора говорит о стремлении автора быть в курсе всех передовых исследований в данной области химии. Это дей-

ствительно критический обзор. В некоторых случаях автор выявил несоответствие между данными РСА и приведенными стереохимическими формулами и устранил это несоответствие, основываясь на результатах рентгеноструктурного анализа, депонированных в КБСД.

Представленный в диссертации материал составил основу обзора, опубликованного в одном из ведущих журналов: В. Ю. Коротаев, Н. С. Зимницкий, А. Ю. Барков, И. Б. Кутяшев, В. Я. Сосновских // Стабилизированные азометин-илиды на основе индено[1,2- b]хиноксалинонов в реакциях [3+2]-циклоприсоединения с электрофильными алкенами / Химия гетероциклических соединений. 2018. Т. 54. № 10. Р. 905-922. DOI: 10.1007/s10593-018-2369-9.

Вторая глава посвящена обсуждению результатов работы и содержит подробное описание реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения инденохиноксалиновых илидов с β -нитростиролами, 3-нитро-2*H*-хроменами, арилиденмалонитрилами, арилиденацетонами и диарилпентендионами, а также синтез и изучение цитотоксической активности спиро[инденохиноксалин-пирролизидин]-пиразольных конъюгатов. В процессе реализации поставленных целей Н.С. Зимницким проделана огромная синтетическая работа по выявлению факторов, способствующих протеканию реакций в нужном направлении с высокими выходами целевых продуктов. В широких пределах варьировались условия реакций (температура, время реакций, природа растворителей). В результате автору удалось найти оптимальные условия подавляющего большинства процессов. Особое внимание автор уделяет регио- и стереохимии рассматриваемых процессов. В этих целях грамотно используются современные методы исследования: спектроскопии ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{19}F , NOESY эксперименты, масс-спектрометрия высокого разрешения, рентгеноструктурный анализ. Сопоставление строения исходных и полученных продуктов позволило Н.С. Зимницкому предложить обоснованные схемы образования целевых соединений. Автор демонстрирует понимание теоретических основ органической химии и хорошо владеет современными физико-химическими методами доказательства структуры органических соединений, что позволяет правильно трактовать полученные результаты и обеспечивает **достоверность** работы.

Третья глава включает всю экспериментальную часть работы и содержит описание подготовки реактивов, методов синтеза, условий анализа соединений физико-химическими методами. Особо следует отметить простоту методик синтеза целевых соединений и тщательное рассмотрение спектральных характеристик новых соединений.

Диссертационная работа Н. С. Зимницкого грамотно написана, хорошо оформлена, а **научные положения, выводы и рекомендации, сделанные диссертантом обоснованы.**

Автореферат по структуре и содержанию полностью соответствует диссертации.

Основные результаты диссертационной работы Зимницкого Николая Сергеевича «Стабилизированные азометин-илиды на основе индено[1,2- b]хиноксалинонов в

реакциях [3+2]-циклоприсоединения с электрофильными алкенами», представлены на Международных конференциях «27th International Society of Heterocyclic Chemistry Congress» (Киото, 2019), «Успехи синтеза и комплексообразования» (Москва, 2017, 2019), «Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов» (Екатеринбург, 2017-2019), «От синтеза полиэтилена до стереодивергентности: Развитие химии за 100 лет» (Пермь, 2018), 5 Всероссийской конференции «Междисциплинарный Симпозиум по Медицинской, Органической и Биологической Химии и Фармацевтике» (Новый свет, 2018).

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (гранты № 18-33-00635, 20-03-00716) и Министерства образования и науки РФ в рамках госзадания (проекты 4.733.2014/К и FEUZ-2020-0052).

При рассмотрении работы Н.С. Зимницкого возникли следующие вопросы и замечания:

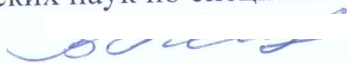
1. Одну из задач работы автор формулирует следующим образом: «...установление механизма протекания реакций циклоприсоединения в зависимости от использованных алкенов и илидов...». На мой взгляд, корректнее говорить о химизме данного процесса.
2. Какие диагностические признаки использовал автор для установления строения полученных сложных гетероциклических структур в случаях отсутствия данных РСА (объяснить на конкретном примере)?
3. Почему при описании спектров ЯМР ^{13}C не обозначены сигналы C^{spiro} ?
4. В ряде случаев автором получены смеси регио- и/или стерео-изомеров. Что является основанием для отнесения сигналов к тому или иному изомеру (Who is who)?

Н.С. Зимницким проведена большая и трудоемкая синтетическая работа. Диссертационная работа грамотно написана, хорошо оформлена, а **научные положения, выводы и рекомендации, сделанные диссертантом, обоснованы**. Диссертационная работа Зимницкого Н.С. представляет собой законченное исследование, имеющее значительную **научную и практическую значимость**, и вносит существенный вклад в развитие новых методов синтеза сложных гетероциклических и гибридных структур. Результаты исследований Зимницкого Н.С. могут использоваться в организациях и научных центрах, занимающихся синтезом и исследованием гетероциклических соединений, разработкой и внедрением новых лекарственных препаратов: ФГБУН Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, ФГБУН Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, РХТУ им. Д.И. Менделеева, ИОС УрО РАН им. И.Я. Постовского и других.

В целом, по объему выполненной работы, актуальности, научной новизне и практической значимости диссертационная работа Зимницкого Николая Сергеевича «Стабилизированные азометин-илиды на основе индено[1,2-b]хиноксалинонов в реакциях [3+2]-циклоприсоединения с электрофильными алкенами», является законченным научным исследованием и полностью отвечает требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, и соответствует критериям, изложенным в п.9 Поло-

жения о присуждения ученых степеней в УрФУ, а ее автор – Зимницкий Николай Сергеевич 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  Филякова Вера Ивановна

25.11.2020

Должность:

Ведущий научный сотрудник лаборатории гетероциклических соединений Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт органического синтеза им. И.Я. Пастовского Уральского отделения Российской академии наук (ИОС УрО РАН)

620108, г. Екатеринбург, ул. С.Ковалевской, 22 / Академическая, 20

Адрес электронной почты: filver@mail.ru

Тел. 8-922-203-30-95

Подпись Филяковой Веры Ивановны заверяю:

Ученый секретарь Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт органического синтеза им. И.Я. Пастовского Уральского отделения Российской академии наук,
к.т.н. Красникова Ольга Васильевна

