

ОТЗЫВ

официального оппонента ОБЫДЕННОВА Константина Львовича на диссертацию ЗИМНИЦКОГО Николая Сергеевича «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.

Работа Николая Сергеевича посвящена изучению важного класса реакций – 1,3-диполярного циклоприсоединения. В качестве объекта исследования были выбраны реакции стабилизированных азометин-илидов, генерируемых *in situ* из 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-она, 6*H*-индено[1,2-*b*]пиридо[3,2-*e*]пирозин-6-она и α -аминокислот, с различными сопряженными алкенами, которые ранее в подобных реакциях не изучались. Выбор в пользу данных субстратов сделан в связи потенциальной биологической активностью продуктов данных превращений. Действительно, образующиеся молекулы обладают спироциклической структурой и содержат в своем составе несколько хиральных центров, что относится к предпосылкам для эффективного связывания с молекулами биополимеров. В связи с этим **актуальность** выбранной темы не вызывает сомнений. Диссертационная работа построена традиционно, изложена на 140 страницах и включает в себя введение, обсуждение результатов, экспериментальную часть, заключение, список сокращений и условных обозначений, список литературы,

Во введение автором ясно и убедительно отображены актуальность, значимость и научная новизна задач, поставленных в рамках диссертации.

Литературный обзор использованию стабилизированных азометин-илидов на основе инденохиноксалинонов в реакциях [3+2]-циклоприсоединения. Следует отметить способ иллюстрации соединений, обладающих несколькими хиральными центрами, который позволяет легко сопоставить между собой продукты эндо и экзо циклоприсоединения. Кроме удобства для рецензента этот подход к анализу научной литературы позволил диссертанту выявить и сформулировать актуальную цель исследования, определить задачи диссертационной работы, а также грамотно обосновать используемые для этого методы.

Во второй главе приводится обсуждение полученных результатов. Глава начинается с обоснования выбора объекта исследования и состоит из 5 разделов, содержащих описание реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения инденохиноксалиноновых илидов в зависимости от структуры активированного алкена: 1) β -нитростирола, 2) 3-нитро-2*H*-хромены, 3) арилиденмалонитрилы, 4) арилиденацетоны и 5) диарилпентендионы. Дополнительно приводится цитотоксическая активность спиро[инденохиноксалин-пирролизидин]-пирозольных конъюгатов.

Раздел 2.1 посвящен реакциям с β -нитростиролами. В качестве аминокислот для генерации илидов были выбраны пролин и саркозин. В случае с пролином наблюдается эндо-стерео и региоселективность реакции, в то время, как в случае с саркозином наблюдается образование двух региоизомеров. Стереохимия соединений подтверждается данными РСА и двухмерной спектроскопией ЯМР.

Раздел 2.2 посвящен реакциям с арилиденацетонами. В качестве аминокислот для генерации илидов были выбраны пролин и саркозин. Также как и в предыдущем примере в случае с пролином наблюдается эндо-стерео и региоселективность реакции, в то время, как в случае с саркозином наблюдается образование как региоизомеров, так и стереоизомеров. В дополнительном ЯМР исследовании показано, что продукт строения, соответствующего экзо-1,3-циклоприсоединения, может образовываться в растворе непосредственно из продуктов эндо-присоединения, что возможно при образовании цвиттер-ионного интермедиата с последующим вращением индено[1,2-*b*]хиноксалинового фрагмента вокруг экзоциклической связи C-N.

Раздел 2.3 посвящен реакциям с арилиденмалонитрилами. В качестве аминокислот для генерации илидов были выбраны пролин и саркозин. Показано, что в случае пролина

наблюдается образование продукта присоединения более замещенного конца илида к β -электрофильному атому нитрила. Стандартное и «ожидаемое» направление реакции происходит при наличии одного или двух электронодонорных заместителей в бензольном кольце. В случае пятикомпонентного синтеза с использованием аминокислоты – саркозин, наблюдается стерео и региоселективность процесса.

Раздел 2.4 посвящен реакциям с арилиденмалонитрилами. В качестве аминокислот для генерации илидов были выбраны пролин и саркозин. В качестве карбонильного производного выбраны инденохиноксалинон и инденопиридопиразинон. Отмечается регио- и стереоселективность процесса в случае пролина. В случае саркозина отмечается низкая реакционная способность генерируемых илидов и поэтому были получены и охарактеризованы только 2 продукта 1,3-циклоприсоединения одной регио- и стереоизомерной формы.

Раздел 2.5 посвящен реакциям с диарилпентендионами. В качестве аминокислот для генерации илидов были выбраны пролин и тиоаналог пролина. В качестве карбонильного производного выбраны инденохиноксалинон и инденопиридопиразинон. Во всех случаях наблюдается регио- и стереоселективность. Синтезированные спиро[инденохиноксалинпирролизидины] были модифицированы в соответствующие производные пиразола и оксазола, обладающие способностью ингибировать рост клеток HeLa в микромолярном диапазоне температур.

Большая часть работы посвящена подтверждению стереохимии продуктов реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения методами ЯМР и РСА (13 структур).

В третьей главе приводятся исчерпывающие данные по методам синтеза исходных и конечных продуктов. Экспериментальная часть работы выполнена на высоком уровне, что не вызывает сомнений в достоверности полученных результатов. Все соединения были получены в препаративных количествах и убедительно охарактеризованы при помощи ИК-спектроскопии, одномерной и двумерной спектроскопии ядерного магнитного резонанса (ЯМР) на ядрах ^1H , ^{13}C , ^{19}F , масс-спектрометрии, элементного анализа, рентгеноструктурного анализа (РСА).

Таким образом, представленная соискателем работа, бесспорно является актуальной и как с точки зрения развития методов органического синтеза, так и с точки зрения прикладного использования с целью создания новых лекарственных препаратов.

Научная новизна. Расширен ряд новых спиро[пирроли(зи)динов по реакции [3+2]-циклоприсоединения с участием β -нитростиролов, 3-нитро-2H-хроменов, арилиденмалонитрилов, арилиденацетонов и диарилпентендионов. Изучены особенности реакций: установлено, что β -нитростиролы и 2-тригалоген-3-нитро-2H-хромены регио- и диастереоселективно реагируют с инденохиноксалинон-пролиновым илидом по механизму согласованного [3+2]-циклоприсоединения; на примере арилиденмалонитрилов показано, что введение дополнительной акцепторной группы в сопряженный алкен приводит к тому, что селективность реакции начинает контролироваться донорно-акцепторными свойствами и стерическими особенностями арильных заместителей; сопряженные арилиденкетоны (арилиденацетоны и диарилпентендионы) реагируют с пролиновыми и тиaproлиновыми илидами регио- и диастереоселективно, образуя соответствующие спироаддукты с высокими выходами; илиды на основе саркозина обладают меньшей реакционной способностью, нежели их пролиновые аналоги, и либо не вступают во взаимодействие с изученными алкенами, либо реагируют в более жестких условиях; 1,3-дикетоновый остаток, содержащийся в продуктах, полученных из диарилпентендионов, может быть преобразован в пиразольный фрагмент, что повышает цитотоксическую активность модифицируемой молекулы по отношению к линии раковых клеток HeLa.

Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений, поскольку для установления строения и чистоты синтезированных соединений автором был применен

комплекс физико-химических методов исследования: ЯМР на ядрах ^1H , ^{13}C , ^{19}F , масс-спектрометрии, элементного анализа и РСА.

В целом, диссертационное исследование изложено хорошо, но при прочтении диссертации возник ряд замечаний и вопросов.

Есть опечатки, например, на стр. 14 «...условиях метода С...», хотя речь идет о методе В. Вопросы по существу:

1. Можно ли только на основании стереохимии продуктов реакции утверждать о механизме изученных реакций 1,3-циклоприсоединения? Как можно исключить возможность образования продукта термодинамического контроля или взаимного превращения продуктов циклоприсоединения?

2. Для исследования биологической активности использовались соединения в виде чистых энантиомеров или в виде их рацемических смесей?

Сделанные замечания не снижают общей высокой оценки проделанной большой теоретической и экспериментальной работы. Диссертационная работа Зимницкого Николая Сергеевича 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 и опубликованные работы** (6 статей в научных журналах, рекомендованных ВАК и Аттестационным советом УрФУ для размещения материалов диссертаций и входящих в библиографические базы данных Web of Science и Scopus) и 8 тезисов докладов научных конференций российского и международного уровней) полно и правильно отражают основные результаты, положения и выводы, приведенные в диссертации.

По поставленным задачам, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов, степени обоснованности выводов и рекомендаций, объему выполненных исследований и полноте публикаций основных результатов диссертация Зимницкого Николая Сергеевича отвечает требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, и соответствует критериям, изложенным в п. 9 Положения о присуждении ученых степеней в УрФУ, а её автор - Зимницкий Николай Сергеевич – заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Официальный оппонент

Обыденнов Константин Львович

Кандидат химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия

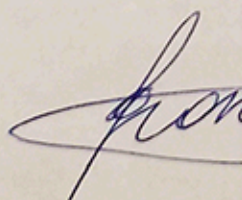
Младший научный сотрудник Научной лаборатории перспективных исследований в области нефтехимии, химической технологии и биотехнологии ФГАОУ ВО «Уральского федерального университета имени первого Президента России Б.Н. Ельцина»

620002, Уральский федеральный округ, Свердловская область, Екатеринбург, ул. Мира, 19.

e-mail оппонента: k.l.obydennov@urfu.ru

телефон: +79506510954

27.11.2020



Обыденнов Константин Львович

Я, Обыденнов Константин Львович, согласен на включение моих персональных данных в документы, связанные с работой диссертационного совета 02.02.20, и их дальнейшую обработку.

ПОДПИСЬ
ЗАВЕРЯЮ.

УЧЕНЫЙ СЕКРЕТАРЬ УРФУ
МОРОЗОВА В.А.

