

Отзыв

официального оппонента кандидата химических наук,
старшего научного сотрудника ФГБУН Институт органической химии
им. Н.Д. Зелинского РАН Измествьева Алексея Николаевича на диссертационную работу
Обыденник Арины Юрьевны «Трансформации 1-R-1-этинил-2-метил(винил)тетрагидро- и
дигидроизохинолинов. Получение конденсированных производных азечинов, азепинов,
пиридинов и пирролов», представленную на соискание ученой степени кандидата
химических наук по специальности
1.4.3 Органическая химия (химические науки).

Разработка новых методов получения конденсированных и поликонденсированных азотсодержащих гетероциклических соединений является одной из ключевых задач органической химии. С практической точки зрения это обусловлено, прежде всего, широчайшим набором полезных физико-химических свойств, а также биологической и фармакологической активностью целевых соединений; а с теоретической — обнаружением в ходе их синтеза новых трансформаций и перегруппировок, приводящих к возможности получения новых классов органических соединений или гетероциклических систем.

Диссертационное исследование Обыденник А. Ю. направлено на разработку методов синтеза различных серий бензоаннелированных гетероциклических соединений на основе направленных рециклизаций 2-винил(метил)-1-этинилизохинолинов, часто протекающих с расширением пиридинового цикла. Получаемые при этом функционализированные бензо- и гетероаннелированные производные азепинов и азечинов являются аналогами ряда природных алкалоидов и являются перспективными объектами для изучения их фармакологической активности. В связи с этим, разработка малостадийных и атомэкономичных подходов к получению производных азепинов и азечинов является **актуальной задачей** и лежит в русле современных тенденций органической химии.

Рецензируемая диссертация построена традиционным образом и состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка цитируемой литературы. Работа изложена на 186 страницах машинописного текста, список цитируемой литературы включает 167 наименований. Первая глава диссертация — обзор литературы по методам формирования пиррольного и пиридинового циклов, а также азотсодержащих гетероциклов среднего размера, в том числе в составе би- и полициклических конденсированных систем. Автором рассмотрен широкий набор методов, включающих большое разнообразие реакций (циклоприсоединение, конденсации, рециклизации, кросс-сочетание и другие), позволяющих получать заданные структуры, что говорит о высоком интересе химиков-синтетиков и ученых смежных областей к рассматриваемым классам соединений. Тема литературного обзора выбрана крайне удачно, а включенные в него разделы формируют самостоятельную и внушительную по объему комплексную работу, которая, отлично подводит читателя к собственным результатам, изложенным в следующей главе. Несомненным украшением данной главы является и включение в нее примеров растительных алкалоидов, содержащих фрагмент пирроло[2,1-*b*][3]бензазепина, а также проявляемые ими виды биологической активности.

Обсуждение результатов начинается с постановки главной цели и задач исследования, сформулированных на основе предшествующего литературного обзора, и продолжается описанием синтеза исходных и целевых соединений. Представленные схемы полностью раскрывают колоссальный объем выполненных работ, а приведенные в таблицах данные об условиях получения и выходах целевых продуктов наглядны и удобны для восприятия. Для всех выделенных соединений проведено тщательное доказательство их строения с широким использованием одномерных и двумерных ЯМР-экспериментов с привлечением необходимых пояснений и иллюстраций в тексте работы. Строение пяти соединений однозначно установлено в ходе рентгеноструктурного исследования монокристаллических образцов. Завершают работу данные биологических испытаний, результаты которых позволяют рассматривать некоторые функционализированные изохинолины и бензазепины с алленовым фрагментом в качестве перспективных противоопухолевых средств.

Достоверность полученных результатов и выводов обоснована применением комплекса современных физико-химических методов, данные которых представлены в экспериментальной части работы. Приведенные методики получения целевых соединений свидетельствуют о высокой квалификации автора, а их подробное описание позволяют в точности воспроизвести эксперимент. При описании новых соединений дано обоснованное отнесение частот колебаний атомов функциональных групп (тройная углерод-углеродная связь, алленовый фрагмент, карбонильные и нитрогруппы) в ИК-спектрах, а также сигналов в протонных спектрах ЯМР.

Представленные выводы соответствуют сформулированным цели и задачам диссертационного исследования и **полностью отражают научно-практические достижения**. Всё это **не оставляет сомнений в новизне и достоверности** полученных Обьденник А. Ю. результатов.

Ценность результатов работы для науки и практики определяется как разработкой новых и оригинальных методов синтеза нескольких серий азотсодержащих гетероциклических систем, включая алленсодержащие и бензазепины или их илиденпроизводные, фуру[2',3':2,3]пирроло[2,1-*a*]изохинолины, пиридо[2,1-*a*]изохинолины и пирроло[2,1-*b*][3]бензазепины, так и исследованием биологической активности полученных соединений — способности ингибировать ацетил- и бутирилхолинэстеразы, а также снижать пролиферацию раковых клеток и препятствовать размножению патогенный микроорганизмов. Полученные результаты лягут в основу методологии синтеза азотсодержащих гетероциклических систем, биологически активных, природных и природоподобных соединений, а также перспективных противораковых средств.

Публикации автора в виде 5 статей в высокорейтинговых журналах и 12 тезисов докладов научных конференций и форумов соответствуют содержанию работы и полностью отражают результаты исследований. Содержание автореферата также соответствует основным положениям диссертации и полностью отвечает тематике исследования.

Таким образом, на основании анализа текста работы и публикаций автора можно заявить, что сформулированные в вводной части работы задачи выполнены, а цели достигнуты.

Работа практически лишена методических, синтетических и серьезных оформительских недостатков. Тем не менее, по работе могут быть сделаны некоторые частные замечания:

1) В самом начале для исходных дигидроизохинолинов, синтез которых приведен на схеме 1, не даны расшифровки радикалов и не указаны выходы целевых соединений. При этом приведенная автором ссылка [153] ведет на общий метод получения близких по строению продуктов с другими заместителями и по несколько другим методикам, однако используемых автором продуктов там нет.

2) В главе обсуждение результатов отсутствуют необходимые ссылки на предыдущие работы, особенно в местах, в которых на это прямо указано:

стр. 79: Ранее на кафедре органической химии РУДН была открыта реакция...

стр. 83: Ранее было показано, что 1-алкил(бензил, арил)-1-фенилэтинилзамещенные изохинолины.... превращаются в 6-фенилзамещенные бензазепины с алленовым фрагментом....

стр. 87: Ранее на кафедре было показано...

3) На стр. 82 говорится, что изохинолин **3d** был выделен со средним выходом по причине окисления бензильной группы кислородом воздуха. В связи с этим возникает логичный вопрос, проводилась ли реакция в инертной атмосфере.

4) Из текста работы не становится ясно, как происходило установление строения соединений **11a,b** и, особенно, **10a,b**, имеющих очень сложный углеводородный каркас. Очевидно, что стандартного набора одномерных ЯМР экспериментов, как пишет автор, недостаточно.

5) На протяжении нескольких разделов наблюдается четкая зависимость возможности трансформации некоторых винилэтинилизохинолинов в продукты аза-Кляйзена или выходов соответствующих бензазепинов или бензазепинов в зависимости от кислотности среды. Так, на стр. 83 говорится, что в апротонных растворителях — ацетонитриле и дихлорметане реакция не идет, а среди спиртов лучшие результаты показывает трифторэтанол. На стр. 97 отмечается увеличение выходов продуктов трансформации **13a** и **19a** при проведении реакции в гексафторизопропиловом спирте, и особенно при добавлении уксусной кислоты. Проводилось ли дальнейшее изучение влияния повышения кислотности среды добавлением, например, минеральных кислот на возможное увеличение выходов целевых соединений или изменения селективности образования целевых продуктов?

6) Некоторые из представленных в водной части работы цели и задачи не выглядят четко, кроме того отсутствует их разделение. Несомненно, в первую очередь представляется цель работы, которая формулируется в соответствии с ожидаемыми конкретными научно-практическими результатами, поскольку ценность работы состоит не в самом исследовании, а в его конечных результатах. Аналогично, в водной части обсуждения результатов в качестве цели упоминается исследование трансформаций замещенных ди- и тетрагидроизохинолинов в различных условиях.

7) Названия многих соединений приведены с нарушением правил систематической номенклатуры ИЮПАК, в частности, используется неалфавитный порядок перечисления заместителей:

стр.6: 1-диметоксибензил-1-этинил-2-винилдигидроизохинолин;
стр.10: 3-хлор-3-метил-1-бутин;
стр.13: пропаргилвиниламины;
стр.15: *N*-тозил-*N*-пропаргил- β -енаминон;
стр.54: 3-(3-хлорпропил)-2-оксо-3,4-дигидронафталин;
и др.;

нарушены правила использования локантов:

стр.10: 3-хлор-3-метил-1-бутином (верно 3-метил-3-хлорбут-1-ином);
стр.15–17,22: 3-аза-1,5-енинов (верно 3-аза-1-ен-5-инов);
стр.36: 2-(1*H*-пиррол-1-ил)- α -фенилкоричной кислоты (одновременное использование цифр-локантов и букв греческого алфавита недопустимо);

неверная нумерация соединений:

стр.17: 1,2-дизамещенных пиридинов **54** (верно 2,3-дизамещенных пиридинов);
стр.54: 1-хлор-4-иодпропана (верно 1-иод-3-хлорпропана);

общие правила составления и написания наименований и использования терминов:

стр.17: β -кетокарбонильных соединений **49**... (если EWG=CN, то это не β -кетокарбонильное соединение);
стр.26: ен-ин **127** (верно енин **127**);
стр.39: Цис-16,17-диметоксигомозритриан-3-он (верно *цис*-16,17-Диметоксигомозритриан-3-он);
стр.98: Пара-Нитрофенилзамещенный... (верно *пара*-Нитрофенилзамещенный);
Изопропанол, *трет*-бутанол, гексафторизопропанол (верно пропан-2-ол или изопропиловый спирт, аналогично для приведенных);
для ряда превращений (схемы 15, 22, табл. 7, 9, заголовки п.5 экспериментальной части) вместо использования термина трансформация, следует использовать название перегруппировка, рециклизация, изомеризация, поскольку действительно образуются изомерные продукты.

8) В некоторых случаях не соблюдаются традиционные правила нумерации соединений. Так, на стр.19 (схема 15) номерами **66a** и **66b** обозначены не индивидуальные соединения, а общие формулы, к которым прилагаются расшифровки радикалов. Правильнее было бы дать каждому соединению отдельную букву или присвоить группе соединений номер без буквенного обозначения.

...использовали комбинацию микроволнового облучения и эфирата трехфтористого бора для синтеза некоторых пирано[3,2-*f*]хинолинонов **71** (схема 15a) и бензо[*h*]пирано[3,2-*f*]хинолинонов **71** (схема 15b)... В данном случае следует избегать полного визуального совпадения в обозначении, дополняя номер буквами или присваивая новый номер.

Поставленные выше вопросы и отмеченные замечания не снижают очевидных достоинств работы. Диссертационное исследование Обыденник Арины Юрьевны является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение научной задачи — разработки методов синтеза новых фармакологически-ориентированных гетероциклических соединений, имеющей важное значение для органической и медицинской химии, химии природных соединений, а также фармации.

Работа соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата химических наук, согласно п. 2.2 раздела II Положения о

присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», утвержденного ученым советом РУДН протокол № УС-1 от 22.01.2024 г., а её автор, Обыденник Арина Юрьевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 Органическая химия (химические науки).

Официальный оппонент:

кандидат химических наук,

старший научный сотрудник

ФГБУН Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН

Измestьев Алексей Николаевич

13.02.2025

Контактные данные:

тел.: 8-965-349-1879; e-mail: nebeli@mail.ru

Специальность, по которой официальным оппонентом защищена диссертация:

02.00.03 (1.4.3) — Органическая химия

Адрес места работы:

Почтовый адрес: 119991, Российская Федерация, г. Москва,

Ленинский проспект, д. 47

Наименование организации:

ФГБУН Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН

Подпись с.н.с., к.х.н. Измestьева А.Н. заверяю

Ученый секретарь ИОХ РАН, к.х.н. Коршевец Ирина Константиновна

