

Отзыв

официального оппонента на диссертацию Зубкова Фёдора Ивановича на тему «IMDAF реакция в синтезе азагетероциклов», представленную на соискание учёной степени доктора химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия, оформленную в виде научного доклада

Актуальность темы. Азотсодержащие гетероциклические соединения относятся к одним из наиболее важных классов органических структур, которые находят применение в медицинской химии и широко используются при поиске новых фармацевтических субстанций. Многие частично или полностью насыщенные азотсодержащие гетероциклические фрагменты являются структурными частями природных алкалоидов. Однако зачастую естественные источники практически значимых гетероциклических структур относятся к невозобновляемым, и потому необходимо разрабатывать надежные синтетические методологии получения такого рода соединений из возобновляемого сырья. Одним из возможных путей решения данной серьезной проблемы может служить использование продуктов переработки биомассы в качестве стабильного источника для синтеза азотсодержащих гетероциклов. В связи с этим, диссертационное исследование Зубкова Ф.И., направленное на применение доступных в ходе конверсии биомассы производных фурана для синтеза азагетероциклов различных классов с дальнейшим изучением потенциала их применения в качестве фармакологически активных соединений является, безусловно, **актуальным**.

Общая структура работы. Рецензируемая работа представлена в форме научного доклада; основные результаты работы опубликованы в 90 статьях в рецензируемых научных журналах, из которых 34 статьи за 2014-2023 гг. приходятся на журналы из списков Q1 и Q2, индексируемых Scopus и Web of Science, а также в 6 обзорах и 1 патенте РФ.

Основное содержание научного доклада состоит из восьми разделов. В разделах 1-4 описываются возможности применения фурфуриламинов и α -фуррилзамещенных азаетероциклов во внутримолекулярной реакции Дильса-Альдера по типу IMDAF. В ходе работы Зубков Ф.И. разработал удобные методы синтеза ряда функциональных производных фурана и далее изучил их применение в качестве субстратов в IMDAF реакции. В результате реализации этого блока исследований были разработаны удобные однореакторные подходы к конструированию целого арсенала азотсодержащих гетероциклов ряда хинолина, изохинолина, эпоксииндола и их карбо- и гетероаннелированных аналогов. Зубковым Ф.И. впервые экспериментально обнаружено, что IMDAF реакция носит обратимый характер, и выявлены ключевые структурные факторы, влияющие на наблюдаемую кольчато-цепную таутомерию в растворах исследованных соединений.

В разделе 5 изучены ключевые химические свойства синтезированных 3а,6-эпоксиизоиндолов. Зубковым Ф.И. показано, что производные 3а,6-эпоксиизоиндолов могут претерпевать различные превращения по кратной C=C связи, а также вступать в интересные и эстетически завораживающие скелетные перегруппировки Вагнера-Меервейна.

В разделе 6 рассмотрена реакционная способность линейных 1,3-дифурил *бис*-диенов в реакциях тандемного [4+2]/[4+2]-циклоприсоединения с электронодефицитными алкенами и алкинами. На основе данного подхода создан метод синтеза 1,4;5,8-диэпоксиафталинов и определены их некоторые химические свойства и структурные особенности. На примере взаимодействия линейных 1,3-дифурил *бис*-диенов с гексафторбутином проведено квантовохимическое моделирование всей реакции.

В разделе 7 представлен удобный однореакторный метод получения 1,3,5-триазинанов на основе кислотно-катализируемого взаимодействия амидов/сульфонамидов с формальдегидом и первичными аминами.

Наконец, в разделе 8 приведены данные по определению фармакологической активности некоторых синтезированных азаетероциклических производных по отношению к вирусу Хантаан.

Научная и практическая значимость диссертационной работы не вызывают сомнений. Она обоснована реализацией оригинальных методов синтеза новых азотсодержащих гетероциклических структур, в результате чего были получены обширные библиотеки ранее неизвестных гетероциклических соединений, представляющих значительный интерес для органической химии, а также на стыке различных направлений химии и биологии. Важным достоинством работы является комплексное изучение методов синтеза, реакционной способности и структурных особенностей синтезированных библиотек азотсодержащих гетероциклических структур, а также высокая регио- и стереоселективность абсолютного большинства разработанных процессов. Кроме того, Зубковым Ф.И. успешно получен первый пример селективного противовирусного агента, содержащего фрагмент 3а,6-эпоксиизоиндола, в отношении Хантаан вируса. Все вышеизложенное позволяет заключить, что диссертационная работа Зубкова Ф.И. имеет важное фундаментальное значение и реальную практическую значимость.

Достоверность и новизна выдвинутых научных положений, выводов и рекомендаций не вызывают сомнений. Публикации автора подтверждают его высокий профессиональный уровень. Результаты работы были доложены на ведущих международных и всероссийских научных конференциях. Представленные публикации в научных журналах и тезисы докладов на конференциях позволяют сделать вывод о том, что основные результаты работы знакомы научной общественности.

По работе имеется ряд замечаний и предложений, которые не снижают общее положительное впечатление от исследования:

1. Практически во всех случаях для проведения IMDAF реакции автор проводит ацилирование первичных или вторичных аминов ангидридами или хлорангидридами карбоновых кислот, включая достаточно

агрессивные и неприятные в обращении хлорангидриды акриловой и метакриловой кислот. Возможно ли использовать в данной реакции сами карбоновые кислоты в комбинации с активирующими агентами типа CDI, EDCI, и т.д.?

2. Исследовалось ли автором влияние структурных факторов и/или факторов среды на равновесие изохинолиниевых солей 144-145? Кроме того, на схеме 39 указан достаточно большой диапазон выходов целевых соединений. Чем это объясняется?

3. Возможно ли проведение этерификации цис-эпоксиизоиндоло[2,1-a]хинолинкарбоновых кислот 156 и 166 в более мягких условиях во избежание побочной ретро-реакции Дильса-Альдера? Каково соотношение стереоизомеров 170?

4. Какой механизм каталитического разложения 1,5,3-диоксазепанов 376/381 под действием $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$? Возможен ли распад 1,5,3-диоксазепанов под действием ангидрона? Структуры 376 и 381 по сути являются одним и тем же, поэтому им следовало присвоить один номер.

5. Является ли принципиальным использовать в синтезе триазианов амиды или эту реакцию можно применять для получения триалкил-/триарилтриазианов?

6. В комментариях к схеме 29 не объясняется большая разница в выходах продуктов нуклеофильного присоединения металлоорганических реагентов по карбонильной группе пиперидона.

7. Забавно, что в схемах разных исследованных реакциях, протекающих при комнатной температуре, указывается немного разная температура: 20 °С, 22 °С, 24 °С, 25 °С. Имеется ли в этом скрытый смысл?

8. В тексте работы имеется ряд опечаток и пунктуационных ошибок.

Вышеприведенные замечания не имеют принципиального характера и не умаляют значимости диссертационного исследования. С результатами диссертационной работы Зубкова Ф.И. целесообразно ознакомить основные научные центры, занимающиеся вопросами органической и

гетероциклической химии: химический факультет Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова, Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова, Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского, Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова, Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН, Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова, Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева и др.

Заключение по диссертационной работе. Резюмируя вышесказанное, можно утверждать, что Садчиковой Е.В. выполнено оригинальное научное исследование в области разработки новых методов получения и постмодификации диазоазолов и солей азолдиазония, а также по синтезу моноциклических и гетероаннелированных производных пиразола и имидазола, обладающих практически ценными свойствами. Диссертантом успешно решена крупная научно-практическая задача по выявлению ключевых закономерностей реакционной способности диазоазолов и солей азолдиазония, а также с использованием созданных оригинальных подходов синтезированы перспективные гетероциклические структуры, представляющие существенный интерес в качестве новых фармацевтических агентов или флуоросенсоров для биомедицинских приложений. Результаты проведенных исследований представляют колоссальный интерес для исследователей, работающих в междисциплинарных направлениях на стыке органической и биоорганической химии.

Диссертационное исследование Зубкова Фёдора Ивановича «IMDAF реакция в синтезе азагетероциклов» является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение научной проблемы создания методологии синтеза азотсодержащих гетероциклических соединений практически значимых классов с использованием возобновляемого сырья, имеющей важное значение для органической химии и смежных с ней дисциплин. Работа соответствует

требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора химических наук, согласно п. 2.1 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 № 12 от 03.07.2023г., а её автор, Зубков Фёдор Иванович, заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Официальный оппонент:

Доктор химических наук, заведующий лабораторией азотсодержащих соединений ФГБУН «Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН», д.х.н. по специальности 02.00.03 – органическая химия



Ферштат Леонид Леонидович

«05» декабря 2023 г.

Адрес места работы:

119991, Москва, Ленинский проспект, дом 47.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского» РАН

Тел.: +7(963)-601-12-82, e-mail: fershtat@ioc.ac.ru

Подпись д.х.н. Л.Л. Ферштата удостоверяю:

Ученый секретарь ФГБУН «Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского» РАН, к.х.н.



И.К. Коршевец