

## ОТЗЫВ

официального оппонента Сухорукова Алексея Юрьевича

на диссертационную работу Залте Раджеша Рохидаса

**«Домино-реакции *N*-(пропаргил)индол-2-карбонитрилов с *O*-, *C*- и *N*-нуклеофилов»**, представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – органическая химия.

Современная медицинская химия идет по пути постоянного усложнения структуры фармакологически активных молекул. Становясь более активными и селективными по отношению к биологическим мишеням, они приобретают все более разветвленную структуру с многочисленными функциональными группами в строго фиксированных позициях. Все это накладывает совершенно новые требования на современный органический синтез, который должен обеспечивать максимально простой, общий и эффективный доступ к большим библиотекам молекул-кандидатов в лекарственные препараты.

Концепция домино-реакций в настоящее время рассматривается как один из основных способов упрощения синтеза сложных органических молекул. В подобных процессах быстрое наращивание структурной сложности молекулы происходит за одну технологическую стадию в результате серии каскадных превращений более простого предшественника. Домино-реакции в сравнении с классическим постадийным органическим синтезом позволяют значительно уменьшить количество энерго- и ресурсозатратных стадий, снизить расход токсичных растворителей и реагентов, повысить т.н. “атомную экономичность”.

Хотя домино-процессы уже активно применяются в органическом синтезе, их разработка является весьма нетривиальной задачей. Домино-превращения можно рассматривать как хорошо сыгранный “химический оркестр”, в котором каждая реакционная группа субстрата должна вступать в свою партию (реакцию) в строго определенный момент. С точки зрения химической кинетики скорости всех

стадий в домино-процессе должны быть хорошо отрегулированы. Для достижения этого необходим тщательный дизайн структуры полифункционализированного субстрата включающий выбор правильного сочетания реакционных групп, их относительного расположения в молекуле, способа их активации, а также условий реакции. Чем больше стадий в домино-превращении, тем более глубокие изменения (усложнения) происходят в структуре субстрата, но при этом тем сложнее такой процесс реализовать на практике.

Целью диссертационной работы Залте Раджеша Рохидаса является создание новых домино-реакций с использованием в качестве субстратов *N*-пропаргилиндол-2-карбонитрилов. Идея предлагаемого синтетического подхода заключается в том, что присоединение нуклеофила по тройной C,N- или C,C-связи запускает каскадную циклизацию, приводящую к замыканию дополнительного гетероциклического кольца. Учитывая, что производные индола, аннелированные другими *N*-гетероциклами, часто встречаются в структуре природных и фармакологически активных молекул, **цель диссертационной работы представляется актуальной**. Стоит отметить, что каскадные циклизации с одновременным участием нитрильного и алкинового фрагментов малоизучены и их синтетический потенциал явно недооценен. При этом, подобные циклизации в ряду пропаргилиндол-2-карбонитрилов в литературе не описаны. Поэтому **новизна работы не вызывает сомнений**.

В диссертационной работе систематически исследовано взаимодействие *N*-пропаргилиндол-2-карбонитрилов *O*-, *C*-, и *N*-нуклеофилами. Обнаружено, что реакция со спиртами в присутствии азотистого основания (ДБУ) протекает через образование имидатов, претерпевающих внутримолекулярную циклизацию по алкиновому фрагменту. Это приводит к селективному образованию 1-алкоксипиразино[1,2-4а]индолов. По схожей схеме происходит взаимодействие *N*-пропаргилиндол-2-карбонитрилов с *C*-нуклеофилами, генерированными из C-H кислот. Так, реакция с нитрометаном приводит к образованию 9-амино-8-нитропиридо[1,2-а]индолов, а эфиры малоновой кислоты конденсируются с *N*-пропаргилиндол-2-карбонитрилами с образованием 9-аминопиридо[1,2-а]индол-8-

карбоксилатов. В последнем случае ароматизация протекает через декарбоксилирование малонового фрагмента. Диссертантом проведена тщательная оптимизация условий образования вышеуказанных продуктов, достигнуты высокие препаративные выходы, а также показана широкая субстратная специфичность разработанных трансформаций.

В отличие от *C*- и *O*-нуклеофилов, взаимодействие *N*-пропаргилиндол-2-карбонитрилов с депротонированными аминами протекает более сложно и может приводить как к гидроаминированию тройной C,C-связи, так и к продуктам циклизации с участием нитрильной функции – пиазино[1,2-*a*]индолам. Диссертанту удалось подобрать условия таким образом, чтобы получать все эти продукты селективно. Таким образом, был реализован хемодивергентный синтез *N*-виниламиноиндолов и двух региоизомерных пиазино[1,2-*a*]индолов.

Отдельной задачей в рамках диссертации стало изучение механизма обнаруженных циклизаций. Главным результатом этих исследований является экспериментально обоснованный вывод о том, что изучаемые домино-реакции начинаются с алкин-алленовой перегруппировки. Промежуточный индол-замещенный аллен был выделен и успешно введен в домино-реакции с нуклеофилами.

Таким образом, в ходе диссертационных исследований Залте Раджешом Рохидасом разработаны новые, удобные и универсальные методы синтеза труднодоступных 1-алкоксипиазино[1,2-4*a*]индолов, 9-амино-8-нитропиадино[1,2-*a*]индолов, 9-аминопиадино[1,2-*a*]индол-8-карбоксилатов, 1-аминопиазино[1,2-4*a*]индолов и *N*-виниламиноиндолов. Полученные полициклические *N*-гетероциклы представляют интерес с точки зрения их потенциальной фармакологической активности и оптических свойств. Так, в ряду полученных продуктов найдены соединения, проявляющие люминесцентные свойства с высокими квантовыми выходами флуоресценции (до 63%) и значительными Стоксовыми сдвигами (до 9504 см<sup>-1</sup>). Эти результаты **подтверждают прикладной потенциал** диссертационного исследования.

Структура полученных продуктов подтверждена комплексом современных физико-химических методов (ЯМР-, ИК-спектроскопия, масс-спектрометрия высокого разрешения), для ключевых продуктов выполнен рентгеноструктурный анализ. Исследования выполнены профессионально, **достоверность полученных результатов не вызывает сомнений.**

Таким образом, результаты диссертационной работы Залте Раджеша Рохидаса вносят **весомый вклад** в разработку методов синтеза конденсированных производных индола и, в целом, в развитие методологии домино-реакций. Работа является **законченным исследованием**, отвечающим критериям научной новизны и имеющим практическую ценность для органической и медицинской химии.

Диссертация Залте Раджеш Рохидаса написана на английском языке и оформлена в соответствии со стандартными требованиями к кандидатским диссертациям. Она построена традиционным образом и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка цитируемой литературы, включающего 121 источник. Материал диссертационной работы изложен на 117 страницах.

Во введении обоснована актуальность темы исследования и сформулирована цель работы. Литературный обзор посвящен рассмотрению последних работ по синтезу аннелированных производных индола. Ознакомление с ним позволяет лучше понять место полученных диссертантом результатов в масштабе мировых исследований. В экспериментальной части описаны методики синтеза и приведены необходимые спектральные и физико-химические характеристики полученных продуктов. Представленные в работе **выводы обоснованы**, подтверждены соответствующим экспериментальным материалом и **не вызывают сомнений.**

По теме диссертации опубликовано 4 научных статьи в ведущих научных журналах (*Chemical Communications, Journal of Organic Chemistry, ChemistrySelect*), а также представлено пять докладов на российских научных конференциях. **Печатные работы и автореферат в полной мере отражают содержание диссертации.**

Тем не менее, работа Залте Раджеш Рохидаса не лишена недостатков. При ее прочтении возник ряд вопросов, требующих комментария автора. Основные из них перечислены ниже:

- 1) Введение выглядит чересчур общим и неконкретным. Суть работы указана только одним предложением: “*This work involves the study of effective domino transformations of N-(propargyl)indole-2-carbonitriles towards annulated indole derivatives.*”. Не сформулированы конкретные задачи диссертационной работы, отсутствует схема, иллюстрирующая предлагаемый синтетический подход.
- 2) В литературном обзоре представлена разумная классификация рассматриваемых реакций по их механизмам и размеру замыкаемого цикла. Однако было бы уместно в начале обзора провести анализ основных стратегий сборки аннелированных производных индола и привести суммирующую их общую схему. Также стоило уточнить временной диапазон, к которому относятся рассмотренные в литературном обзоре работы. Помимо этого, в литературном обзоре для некоторых неочевидных трансформаций не хватает механизмов. В тех случаях, когда механизм приведен, в реакциях часто не сходится материальный баланс.
- 3) Обсуждение результатов во многом воспроизводит соответствующие статьи диссертанта. По-видимому, такое представление материала является допустимым, учитывая, что весь материал этих статей входит в данную диссертацию. Однако, как минимум, перенос введений из научных статей в обсуждение результатов диссертации выглядит неуместным. Это замечание не относится к автореферату диссертации.
- 4) Выводы в диссертации и автореферате не совпадают (даже с учетом перевода), хотя в обоих случаях, в целом, отражают содержание и результаты работы. В выводе 2 (автореферат) указано, что “Для соединений этого ряда продемонстрирована возможность связываться с молекулами



ДНК”. Однако в диссертации отсутствуют какое-либо обсуждение этого факта.

- 5) В экспериментальной части в описании спектров ЯМР стоило привести отнесения сигналов. Также стоило привести структурные параметры соединений, охарактеризованных РСА.
- 6) Не проводились ли попытки ввести металлоорганические соединения в домино-реакцию *N*-пропаргилиндол-2-карбонитрилов?
- 7) Почему в интермедиате **В** на Схеме 26 диссертации карбанионный центр, будучи сильным нуклеофилом, не циклизуется на циано-группу?
- 8) В диссертации и автореферате присутствует большое число опечаток, например “гироаминирование” (стр. 12 автореферата); “yeild” (Схемы 18, 37 в диссертации); “Ome” (Схема 35 в диссертации); “NIFP” (Таблица 1 в диссертации) и т.д. Структуры **5** (Схема 1 в диссертации); **77-83** (Схема 21 в диссертации); **A-B** (Схема 9 в диссертации), **91** (Схема 25 в диссертации), **155** (Схема 43 в диссертации) изображены некорректно. В трансформации **iii** в **iv** на стр 52 в диссертации и в трансформации **vi** в **77** (Схема 22 в диссертации) имеются очевидные ошибки. Также присутствуют ошибки в нумерации соединений и схем (например, метоксипиразино[1,2-а]индола **D** (схема 5, б)” вместо “метоксипиразино[1,2-а]индола **2a** (схема 3.5)” на стр. 16-17 в автореферате). Из Схемы 21, Таблицы 8 и их обсуждения в диссертации не понятно, на каких конкретно субстратах проводилась оптимизация условий.

Эти замечания затрудняют ознакомление с диссертацией, но не затрагивают ее суть и выводы.

Диссертационное исследование Залте Раджеша Рохидаса является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение научной задачи по разработке домино-методов синтеза органических соединений, имеющей важное значение для синтетической органической химии. 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 № 12 от 03.07.2023 г., а её автор, Залте Раджеш Рохидас, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия (химические науки).

Сухоруков Алексей Юрьевич

доктор химических наук по специальности 1.4.3 – органическая химия

профессор по специальности 1.4.3 – органическая химия

Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН

ведущий научный сотрудник, заведующий Лабораторией органических и металл-органических азот-кислородных систем №9

119991, Москва, Ленинский проспект, 47

Тел.: +7 (499)-135-53-29, E-mail: [sukhorukov@ioc.ac.ru](mailto:sukhorukov@ioc.ac.ru)

Подпись Сухорукова А.Ю. удостоверяю

к.х.н., ученый секретарь ученого совета Института органической химии им. Н.Д. Зелинского.



Коршевец И. К.

30 ноября 2023 г.