

## ОТЗЫВ ОППОНЕНТА

на диссертацию Фесты Алексея Алексеевича «Домино-реакции нитрилов в синтезе гетероциклов», представленную на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия

**Актуальность работы.** Диссертационная работа Фесты А.А. посвящена разработке домино- и мультикомпонентных реакций с использованием нитрилов для синтеза и модификации гетероциклических соединений. Тема работы является актуальной по нескольким причинам. Во-первых, гетероциклические соединения занимают центральное место в современной медицинской химии, агрохимии, химии материалов. Создание новых эффективных методов их синтеза имеет первостепенное практическое значение. Во-вторых, домино-реакции – многостадийные процессы, в которых промежуточные соединения не выделяются, а сразу вступают в последующие превращения – в полной мере отвечают требованиям «зелёной» химии: они атомарно эффективны, сокращают число синтетических стадий, уменьшают количество отходов. Кроме того, домино-процессы открывают широкие возможности для создания молекулярного разнообразия. В-третьих, нитрилы представляют собой перспективный класс субстратов для домино-реакций. Содержащийся в их структуре атом азота может входить в состав формируемого гетероциклического ядра. При этом нитрильная группа способна проявлять как электрофильные, так и нуклеофильные свойства, что обуславливает разнообразие возможных механистических путей и типов образующихся продуктов. Соединения, исследованные в работе, – *N*-цианометильные соли азагетероциклов, динитрилы и алкилнитрилы – представляют три самостоятельных структурных типа с различной реакционной способностью. Можно утверждать, что выбранное направление исследования обоснованно и своевременно.

**Достоверность полученных результатов.** Достоверность результатов, представленных в диссертации, не вызывает сомнений. Все синтезированные соединения охарактеризованы совокупностью современных физико-химических методов: ЯМР-спектроскопией ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ), ИК-спектроскопией, масс-спектрометрией, элементным анализом. Структура ключевых соединений однозначно подтверждена методом рентгеноструктурного анализа монокристаллов.

Предложенные механизмы реакций подтверждаются контрольными экспериментами: характеристикой ключевых интермедиатов, проведением реакций интермедиатов с типичными субстратами и получением идентичных конечных продуктов. Данные об оптических свойствах подкреплены измерениями квантовых выходов флуоресценции с использованием стандартных образцов. Биологическая активность исследована в независимых лабораториях. Результаты работы опубликованы в 30 рецензируемых статьях в журналах, индексируемых в базах WOS/Scopus.

**Научная новизна.** Диссертация содержит значительный объём оригинальных научных результатов. К наиболее важным следует отнести следующие. В разделе, посвящённом *N*-цианометильным солям азагетероциклов, систематически исследована реакционная способность этого класса соединений в домино-реакциях с *o*-гидроксibenзальдегидами. Показано, что данный процесс носит общий характер и распространяется на широкий спектр гетероциклических солей (изохинолиниевые, азаиндолные, тиенопиридиновые, карболиновые, тиазолиевые). Впервые установлена ключевая роль 2-иминохроменов как реакционноспособных интермедиатов, что открыло путь к разработке трёхкомпонентной окислительной реакции с широким спектром нуклеофилов. Обнаружен новый хемодивергентный процесс – реакция иминохроменовых интермедиатов с нитрометаном с последующим элиминированием пиридина. В разделе, посвящённом динитрилам, впервые предложено и реализовано использование гомофталанитрила в качестве аналога димера малонитрила для построения аминоксохинолинового цикла. Обнаружена восстановительная домино-реакция гомофталанитрила с *o*-гидроксibenзальдегидом в присутствии формиата аммония, ведущая к дигидрохроменоизохинолинаминам. Разработан метод *in situ* генерации имидатов из *N*-(цианометил)индол-2-карбонитрила в основной среде с последующей циклизацией в 1-алкоксипиразино[1,2-*a*]индол-3-амины. В разделе, посвящённом алкинилнитрилам, реализована стратегия имидат-алкиновой циклизации для синтеза 1-алкоксипиразино[1,2-*a*]индолов из *N*-(пропаргил)индол-2-карбонитрилов. Данные превращения интересны тем, что образование имидатов протекает в нехарактерной основной среде. Осуществлён полный синтез природного алкалоида тараксацина А через Ag(I)-катализируемую имидат-алкиновую циклизацию. Впервые проведена аза-реакция Анри с нитрилами, позволяющая синтезировать пиридо[1,2-*a*]индолы. Разработан хемодивергентный подход к реакциям *N*-(пропаргил)индол-2-карбонитрилов с *N*-нуклеофилами, обеспечивающий управляемое получение продуктов трёх различных структурных типов (гидроаминирование, циклизация по связи C–N, циклизация по тройной связи C–C).

**Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.** Научные положения, выносимые на защиту, хорошо обоснованы экспериментальными данными. Предлагаемые механизмы реакций подкреплены выделенными интермедиатами, контрольными опытами и данными рентгеноструктурного анализа продуктов реакций. Исследованы границы применимости большинства разработанных реакций, выявлены структурные факторы, влияющие на хемо- и региоселективность. Логика исследования последовательна: переход от *N*-цианометильных производных к динитрилам и далее к алкинилнитрилам мотивирован структурным сходством реагентов и реакционных центров.

Выводы диссертации сформулированы чётко, соответствуют полученным результатам и не выходят за рамки обоснованного в работе.

Практические рекомендации по получению гетероциклических соединений с различными свойствами (цитотоксическая активность, флуоресценция) подтверждены независимыми биологическими и физико-химическими исследованиями.

**Ценность для науки и практики результатов работы.** Практическая ценность диссертации определяется несколькими аспектами. В ходе работы синтезированы обширные библиотеки ранее неизвестных гетероциклических соединений различных структурных типов. Скрининг биологической активности позволил обнаружить соединения с выраженной цитотоксичностью *in vitro*: азаиндольное производное **12c** обладает активностью, сопоставимой с эллиптицином ( $IC_{50} < 0,5$  мкг/мл на клетках KB), а ряд тиенопиридиновых производных (**26c, d, e, h**) демонстрирует  $IC_{50}$  в субмикромольном диапазоне. Показаны мультитаргетность действия и потенциал преодоления лекарственной устойчивости ряда хроменоизохинолинаминов.

Синтезированные пиридоиндолизины и пиридо[2,3-*b*]индолизин-10-карбонитрилы являются высокоэффективными флуорофорами с квантовыми выходами до 0,82 и значительными стоксовыми сдвигами (до  $4950\text{ см}^{-1}$ ), что делает их перспективными для применения в органической электронике и биовизуализации. Соединения ряда хроменоизохинолинаминов показали характеристики флуоресцентных pH-сенсоров.

Разработанные синтетические методологии имеют самостоятельную научную ценность: трёхкомпонентные реакции обеспечивают высокую степень молекулярного разнообразия, а хемодивергентный подход позволяет направленно получать продукты различных структурных типов из одного субстрата. Полный синтез природного алкалоида тараксацина *A* демонстрирует препаративный потенциал разработанных методов.

**Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати.** Основные результаты диссертации опубликованы в 30 научных статьях в рецензируемых журналах, индексируемых в базах данных WOS/Scopus (включая главу в монографии и 4 обзора). Получен один патент на изобретение. Материалы работы докладывались на ряде всероссийских и международных конференций. Публикации полностью отражают содержание диссертации.

**Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации.** Содержание автореферата полностью соответствует основным положениям и результатам, изложенным в диссертационной работе. Выводы, выносимые на защиту, адекватно отражают суть выполненного исследования.

#### **Замечания по работе**

Несмотря на высокую ценность представленной работы, имеется ряд замечаний:

1. В одном из разделов диссертационного исследования показано, что был осуществлен синтез природного алкалоида *тараксацин A* и получены его

структурные аналоги **88b–q**. Известно, что данный алкалоид обладает различными биологическими свойствами. Было бы интересно получить данные о биологической активности синтезированного ряда аналогов **88b–q**.

2. При изучении реакционной способности динитрилов мало внимания уделяется причинам хемоселективности: почему ароматические нитрильные группы присоединяют спирт в первую очередь?

3. Сочетание анализа физико-химических данных (например, химических сдвигов углеродов в спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$ ) с квантово-химическими расчетами могло бы дать больше информации об изучаемых процессах.

4. В литературном обзоре есть раздел, посвященный радикальным домино-реакциям нитрилов. В самой же работе процессы с присоединением свободных радикалов по нитрильной группе не изучались, почему?

5. В тексте встречаются опечатки и неточности. Например, в схеме 27 в общей схеме превращения, показано, что синтезирован ряд **73a–n**, тогда как в развёрнутой части схемы приведены структуры с номерами вплоть до **73s**, в схеме 28 вместо молекулы **74f** приведена структура **74g**, в схеме 22 в общей схеме превращения не указано, что синтезирован ряд соединений **67a–g**. В ряде мест упоминание соединений даётся без ссылки на номер схемы.

#### Заключение.

Диссертационное исследование Фесты Алексея Алексеевича является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение научной проблемы синтеза гетероциклов на основе нитрилов, имеющей важное значение для развития органической химии.

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 № УС-1 от 22.01.2024 г., а её автор, Феста Алексей Алексеевич, заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Официальный оппонент:

Академик РАН, доктор химических наук (специальность 02.00.03 – Органическая химия), директор ФГБУН Института органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, 119991, г. Москва, Ленинский проспект, 47. Тел.: +7 (499) 137-29-44, факс: +7 (499) 135-53-28, e-mail: terentev@ioc.ac.ru

Терентьев Александр Олегович  
21.04.2026

Подпись Академика РАН Терентьева А.О., заверяю.

Ученый секретарь ИОХ РАН, к.х.н.



И.К. Коршевец