

## ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу

**Аксеновой Анны Андреевны**

**«НОВЫЕ ХИМИЧЕСКИЕ ТРАНСФОРМАЦИИ НА ОСНОВЕ РЕАКЦИЙ 2-(3-ОКСОИНДОЛИН-2-ИЛ)-АЦЕТОНИТРИЛОВ В ПРИСУТСТВИИ ОСНОВАНИЙ»**, представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия

Непредельные нитро-соединения являются неисчерпаемым источником вдохновения химиков-синтетиков. Действительно, они вступают в разнообразные превращения, определяемые электрофильными свойствами углеродного фрагмента и электроотрицательностью нитро-группы. С другой стороны, химия индола и хинолина является краеугольным камнем химии гетероциклов. При объединении химии нитросоединений и химии индола, что является визитной карточкой научной школы профессора Аксенова А.В., получаются новые, часто непредсказуемые результаты. В целом можно сказать, что проблема разработки эффективных синтетических методов, приводящих к усложнению углеродного скелета молекулы и увеличению количества функциональных групп и циклов в минимальное число стадий, является (и будет являться!) актуальной. Действительно, такой подход позволяет создавать большие библиотеки соединений различного строения, содержащих фрагменты, которые интересны с позиции медицинской химии, включая близкие к природным соединениям.

Представленное к рассмотрению диссертационное исследование Аксеновой Анны Андреевны вносит существенный вклад в развитие новых методов синтеза гетероциклических соединений ряда индола и хинолина, именно поэтому его следует считать **актуальным и обоснованным**.

Диссертационная работа состоит из введения (с ключевой для понимания сути диссертации Схемой 1), обзора литературных данных (*Глава 1*), обсуждения результатов (*Глава 2*), экспериментальной части (*Глава 3*), выводов и списка литературы. Работа изложена на 124 страницах машинописного текста и содержит 100 схем, 5 таблиц, 9 рисунков. Список литературы включает 129 ссылок на литературные источники.

В первой главе (литературный обзор) рассмотрены литературные данные по синтезу производных 4-хинолонов. Литературный обзор содержит 79 ссылок на литературу. Вторая глава – обсуждение результатов; третья – экспериментальная часть. В конце работы представлены выводы и библиографический список, содержащий 129 литературных ссылок. Названия всех основных разделов, в которых приводятся литературные данные и обсуждаются результаты собственных исследований соискателя, в полной мере соответствуют своему содержанию.

Литературный обзор, изложенный в *Главе 1*, посвящен методам сборки хинолонового бицикла, что имеет непосредственное отношение к объектам собственной работы автора. Автор последовательно рассматривает все известные пять способов такой сборки (очень полезной следует назвать Схему 2), включая реакции расширения пиррольного цикла индолы; аннелирование пиридинового цикла к анилинам; сборка 4-пиридинового цикла на основе ациланилидов; синтез 4-хинолонов на основе производных нитробензола; синтез 4-хинолонов на основе производных ацетилена. Обзор написан хорошим, профессиональным химическим языком, полностью вводит читателя в курс дела, читается легко. И в очередной раз нельзя не поразиться обилию именных реакций в химии гетероциклов, с которыми легко и умело обращается автор обзора! Любопытно отметить большое количество окислительно-восстановительных реакций в химии индолы и хинолины. При анализе литературы автор делает обоснованный вывод о том, что 4-хинолоновый каркас часто встречается в природных, а также в синтетических соединениях, которые демонстрируют широкий спектр биологической активности; но при этом множество из опубликованных методов являются трудоемкими и не позволяют сразу получать полизамещенные производные 4-хинолона.

На основании анализа литературы и с учетом богатого опыта, накопленного в лаборатории, где работает автор, **цель настоящей диссертационной работы** сформулирована как «поиск новых химических трансформаций 4'*H*-спиро[индол-3,5'-изоксазолов] и 2-(3-оксоиндолин-2-ил)ацетонитрилов с различными основаниями в присутствии или отсутствии дополнительных нуклеофильных реагентов».

Для достижения поставленной цели соискателем было сформулировано **шесть задач**, успешное решение которых должно было позволить ему завершить запланированные исследования:

- исследование реакции 2-(3-оксоиндолин-2-ил)ацетонитрилов, не содержащих заместителей на атоме азота, их синтетических предшественников - 4'*H*-спиро[индол-3,5'-изоксазолов] со щелочью;
- исследование реакции 2-(3-оксоиндолин-2-ил)ацетонитрилов, содержащих заместителей на атоме азота, со щелочью;
- исследование перегруппировки 2-(3-оксоиндолин-2-ил)ацетонитрилов в 4-хинолоны под действием сильных оснований;
- исследование реакции 2-(3-оксоиндолин-2-ил)ацетонитрилов с карбонильными соединениями в условиях основного катализа;
- разработка метода превращения 2-(3-оксоиндолин-2-ил)ацетонитрилов в 4-хинолоны, используя их реакцию с карбонильными соединениями в присутствии основания;

- исследование реакции 2-(3-оксоиндолин-2-ил)ацетонитрилов с *o*-нитроацетофенонами в присутствии основания.

Изложение собственных результатов (*Глава 2*) автором построено следующим образом: последовательно обсуждаются реакции 2-(3-оксоиндолин-2-ил)ацетонитрилов со щелочью; новый метод синтеза *N*-алкил-2,3-диарил-4-хинолонов; показано исследование реакции 2-(3-оксоиндолин-2-ил)ацетонитрилов с карбонильными соединениями в условиях основного катализа; предложен новый метод синтеза 2-арилхинолин-4(1*H*)-онов. Обсуждение результатов написано живым языком, показывая глубокий интерес автора к своей работе (цитата: «В процессе работы мы случайно сделали еще одно интересное открытие»).

По мнению оппонента, все основные результаты были получены соискателем в рамках данного цикла исследований. Отмечаю, что содержательная часть диссертационной работы **полностью соответствует** заявленной **цели исследования** и сформулированным **задачам**, по каждой из которых соискателю удалось достичь научно- и практически значимых результатов.

Уровень научной новизны и практической значимости диссертации Аксеновой А.А. можно оценить как высокий. Действительно, автором создан новый синтетический подход к 1,2,3,3*a*,4,8*b*-гексагидропирроло [3,2-*b*]индолам, основанный на внутримолекулярной циклизации легкодоступных 2-(3-оксоиндолин-2-ил)ацетонитрилов под действием щелочи. Также Аксеновой А.А. разработана удобная, легко масштабируемая синтетическая последовательность, которая позволяет получить различные неизвестные ранее *N*-алкил-2,3-диарил-4-хинолоны путем расширения цикла в 2-(3-оксоиндолин-2-ил)ацетонитрилах. Не лишним будет отметить, что также разработана и общая методика прямого *N*-алкилирования 2,2-дизамещенных-3-индолинонов в условиях синтеза 4-хинолонов, что увеличивает синтетическую значимость метода. Важно отметить – с практической точки зрения применения полученных результатов, имеющих большую ценность – автором найдена эффективная стратегия получения 2-(2-оксо-(арил/алкил)этил)-2-(арил/алкил)индолин-3-онов. Соответственно, основываясь на этом методе, разработана синтетическая последовательность для получения в одну стадию ранее неизвестных тетрациклических *N*-конденсированных индолохинолонов, объединяющих в своей структуре два весьма перспективных для поиска противоопухолевых препаратов фармакофорных фрагмента. Разработан новый метод синтеза 2-арил-4-(1*H*)-хинолонов, основанный на оригинальной перегруппировке фенацилзамещенных индоксолов, генерируемых *in situ* из 2-(3-оксоиндолин-2-ил)ацетонитрилов.

Для идентификации и установления структуры продуктов, а также чистоты выделенных соединений применялись необходимые физико-химические и спектральные методы исследований: ЯМР-спектроскопия на ядрах <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C; ИК-спектроскопия; электронная спектроскопия поглощения, масс-спектрометрия,

рентгеноструктурный анализ. Высококвалифицированное применение перечисленных методов обеспечило соискателю получение исчерпывающего набора доказательств строения синтезированных новых соединений и их базовых характеристик, не оставляя никаких сомнений в достоверности полученных экспериментальных данных.

После внимательного ознакомления с текстом диссертационной работы появился ряд уточняющих вопросов, на которые хотелось бы выяснить мнение соискателя либо получить дополнительные пояснения:

- *обсуждение результатов, начало, Рис.1* – автор пишет про то, что «Цис-конденсированное ядро...редко встречается...» - если рассматривать это предложение в контексте конденсированных бициклических соединений, то для двух пятичленных циклов именно *цис*-сочленение является более термодинамически выгодным; другой вопрос, как часто мы вообще можем встретить в природе 2,6-диазабицикло[3.3.0]октановый каркас?
- *обсуждение результатов, Схема 82 и текст к ней* – автор пишет про «фрагментацию»; как известно, реакции *фрагментации* представляют собой частный случай реакции элиминирования (см. превращение **13** в **17** на Схеме 87); хотелось бы комментариев автора к этой новой и интересной реакции с точки зрения механизма и номенклатуры – например, почему на Схеме 84 гидроксид-анион атакует атом углерода имина, а не карбонила?
- *обсуждение результатов, Схемы 99 и 100 и текст к ним* – хотелось бы видеть сравнение с другими способами получения продуктов **32**, прежде всего, в плане доступности и стоимости исходных, а также стоимость процесса;
- *рекомендации:* для более лучшего представления результатов оппонент бы рекомендовал данные таблиц размещать по центру ячеек (см., например, Табл. 1 и Табл. 3); в начале Экспериментальной части можно было бы сказать, что на рисунках указан один из двух энантиомеров;
- *редакторские:* оппонентом замечено некоторое количество опечаток, чаще всего связанных с избыточным использованием запятых; Схема 7 – в написании реагента «RI» пропущена метиленовая компонента; на Схеме 10 пропущена двойная связь; на Схеме 37 имело смысл изобразить атом водорода, который, в виде гидрида, мигрирует к другому заместителю; на Рис. 1 у аристона одна из метильных групп «смотрит» не в ту сторону; подпись к этому рисунку из другого места работы (из Рис. 3); встречаются непривычные оппоненту выражения, например, «этанольный гидроксид натрия»; подпись к Рис. 2 – не «**5p**», а **4p**;

Высказанные замечания и вопросы не снижают общую высокую оценку представленного научного исследования и не влияют на общее очень положительное впечатление от рецензируемой диссертационной работы.

