

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора химических наук, профессора, ведущего научного сотрудника, заведующего лабораторией органических и металл-органических азот-кислородных систем (№9) ФГБУН Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН **Сухорукова Алексея Юрьевича** на диссертационную работу **Арутюнова Николая Аразовича** «Замещенные нитроолефины в синтезе аналогов алкалоидов индольного ряда», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 Органическая химия

Электроциклические реакции являются уникальным инструментом построения связей углерод-углерод и углерод-гетероатом. Эти трансформации эффективно используются в органическом синтезе для конструирования сложных циклических структур, в том числе природных молекул и фармакологически активных соединений. С теоретической точки зрения, электроциклизации являются одним из наиболее изученных типов органических реакций, закономерности и механизмы которых объяснены на уровне перестройки молекулярных орбиталей. В то же время, область электроциклических реакций содержит немало перспективных направлений, развитие которых представляется актуальным в свете современных задач органической и медицинской химии. Одним из них, ставшим предметом данной диссертационной работы, является изучение электроциклических процессов в ряду ненасыщенных нитропроизводных. Особенность этих систем заключается в том, что нитро-группа потенциально может сама принимать участие в реакциях как часть π -системы, приводя к формированию ценных *N*-гетероциклических мотивов. Возможность таутомеризации нитро-фрагмента с сдвигом положения кратных связей в углеродный скелет дополнительно расширяет спектр возможных превращений (как электроциклических, так и последующих пост-трансформаций). Подобные процессы представлены в литературе весьма фрагментарно, что и обуславливает новизну работы Арутюнова Н. А., посвященной поиску новых химических трансформаций, основанных на нестандартной реакционной способности нитроолефинов и разработке на этой основе методов синтеза β -карболинов, карбазолов и индолизинов.

Важно отметить, что в качестве объектов исследования диссертантом сознательно выбраны индолильные производные, превращения которых априори открывают путь к перспективным с точки зрения фармакологических свойств новым соединениям. Таким образом, диссертационная работа Арутюнова Н. А. представляется **актуальной** как для фундаментальной органической химии, так и для развития методологии синтеза сложных биоактивных гетероциклических структур.

Наиболее важным **научным достижением** диссертационной работы Арутюнова Н. А. является открытие гетеротриеновой циклизации 2-алкил-3-(2-нитровинил)-1*H*-индолов в β -карболины (9*H*-пиридо[3,4-*b*]индолы). Это необычное превращение представляет собой новый тип реакционной способности нитроалкенов. Автором проведены механистические эксперименты, выделен один из интермедиатов, проведена оптимизация условий процесса и изучена его субстратная специфичность. Важно отметить, что β -карболиновый фрагмент составляет основу целого ряда природных алкалоидов и синтетических биоактивных молекул. Разработанный подход существенно упрощает их синтез, что было продемонстрировано успешным получением трёх алкалоидов – норгармана, гармана и эудистомина N – в короткое число стадий. Важным с практической точки зрения продолжением этой части работы стала реализация однореакторных методов получения β -карболинов из индолов и нитrostирилов/нитроенаминов в условиях микроволнового синтеза. Наконец, при проведении реакции в присутствии серной кислоты были селективно получены 4-арил-2,9-дигидро-1*H*-пиридо[3,4-*b*]индол-1-оны, образующиеся в результате перегруппировки промежуточных *N*-оксидов β -карболинов.

С другой стороны, замена в субстратах метильной группы в положении С-2 индольного фрагмента на арильную привела к принципиальному изменению направления реакции и образованию нафто[2,1-*a*]карбазолов. В этих нитролакенах (2-арил-3-(2-нитровинил)-1*H*-индолах) не возможна таутомеризация нитро-фрагмента, ввиду чего происходит стандартная 6π -электроциклизация по аналогии с химией диарилэтенов. Благодаря этому удалось создать новый общий подход к синтезу поликонденсированных производных индола. Попутно диссертанту удалось развить химию нитрокетонов и их синтетических эквивалентов, (1-хлор-2-нитровинил)аренов,

разработав новые методы синтеза 3-(1-арил-2-нитровинил)индолов и пиазоло[1,5-*a*]пиридинов.

Заключительная часть диссертационной работы посвящена биологическим испытаниям полученных продуктов. Показано, что некоторые из аннелированных карбазолов обладают биологической активностью по отношению к раку молочной железы MDA-MB-231. А среди замещенных пиазоло[1,5-*a*]пиридинов выявлено соединение-лидер, проявляющее высокую эффективность по отношению к клеткам нейробластомы, а также замедляющее рост тубулиновых трубочек. Эти результаты подтверждают **практическую значимость** диссертационной работы.

Для полученных новых органических соединений диссертантом получен необходимый набор анализов, подтверждающих их идентичность и химическую чистоту, с помощью современных физико-химических методов (ЯМР- и ИК-спектроскопия, масс-спектрометрия высокого разрешения). Для ключевых продуктов выполнен рентгеноструктурный анализ. Исследования выполнены профессионально, **достоверность полученных результатов не вызывает сомнений.**

Новизна диссертационного исследования заключается в том, что обнаружены новые электроциклические превращения с участием индол-замещенных нитроолефинов, выявлены ключевые закономерности в реакционной способности субстратов в зависимости от типа замещения и условий реакции, на основе обнаруженных превращений созданы новые синтетические методы.

Диссертационная работа изложена на 164 страницах машинописного текста и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка цитируемой литературы, включающего 188 наименования; содержит 12 рисунков, 8 таблиц и 101 схему. Во введении обоснована актуальность темы исследования, предпосылки к его проведению, сформулирована цель работы. Литературный обзор посвящен рассмотрению известных подходов к синтезу нитроалкенов и их использованию в синтезе индольных алкалоидов. Ознакомление с ним позволяет лучше понять состояние науки в данной области, текущую проблематику и место полученных диссертантом результатов в масштабе мировых исследований. В экспериментальной части описаны методики синтеза и приведены необходимые

спектральные и физико-химические характеристики полученных продуктов. Сформулированные в работе **выводы и положения обоснованы**, подтверждены соответствующим экспериментальным материалом и **не вызывают сомнений**.

На основе материалов диссертации опубликовано 5 статей в журналах высокого уровня (*Org. Lett.*, *J. Org. Chem.*, *Org. Biomol. Chem.*, *Int. J. Mol. Sci.*, *Tetrahedron Lett.*), индексируемых в базах данных ВАК, WoS и Scopus. Результаты работы были представлены на 6 научных конференциях. **Текст автореферата и публикации соответствуют основному содержанию и положениям диссертации.**

Тем не менее, по работе Арутюнова Н. А. возник ряд вопросов и замечаний, требующих комментария диссертанта. Основные из них перечислены ниже:

- 1) Термическая электроциклизация арил-замещенных нитроалкенов **28** в нафто[2,1-*a*]карбазолы **36** (Схема 87) протекает в очень жестких условиях (250 °С). Не пытался ли диссертант провести эту реакцию фотохимически (по аналогии с фотоциклизациями диарилэтенов)?
- 2) Диссертант объясняет наблюдаемую (*Z*)-стереоселективность реакции образования нитроалкенов **28** (Схема 80) наличием π -стекинга между нитрогруппой и арильным кольцом в кристалле доминирующего продукта. Однако, не вполне понятно, является ли это взаимодействие действительно стабилизирующим или скорее вынужденным (из-за нарушения сопряженной системы и выхода нитроалкенового фрагмента из плоскости молекулы в (*Z*)-**28**). Возможно, стоило провести квантово-химические расчёты стабильности (*Z*)-**28** и (*E*)-**28** для подтверждения высказанной гипотезы. Кроме того, причины селективного образования (*Z*)-изомера могут быть кинетическими и, в этом случае, стабилизирующие факторы стоит искать в структурах соответствующих переходных состояний.
- 3) Почему превращение идолильных нитроалкенов **28** в 2,9-дигидро-1*H*-пиридо[3,4-*b*]индол-1-оны **37** (с перегруппировкой промежуточного *N*-оксида) изучалось только на арил-замещенных субстратах (Схемы 91, 92)? Протекает ли эта же реакция при нагревании нитроалкенов **8** в присутствии серной кислоты?

- 4) Не пытался ли диссертант провести обнаруженную электроциклизацию, взяв вместо нитроалкенов 8 их производные с восстановленным алкеновым фрагментом (т.е. производное нитроалкана, а не нитроалкена)? Можно предполагать, что в условиях реакции нитроалкан подобного строения будет претерпевать дегидратацию с образованием нитрозоалкена, который далее будет вступать в аналогичную электроциклизацию (без образования N-оксида).
- 5) В автореферате и диссертации отсутствуют сведения о том, кем и где сделаны биологические испытания соединений и компьютерное моделирование методом молекулярного докинга. В экспериментальной части отсутствуют описания методик этих экспериментов/расчетов. В литературном обзоре не хватает схем механизмов для сложных каскадных превращений.
- 6) В автореферате и диссертации присутствуют опечатки и неудачные выражения: 1) диссертант активно использует неудачный термин “преобразование” вместо общепринятого “превращение”, например: “нитрогруппа может быть легко преобразована...” (стр. 10), “Достичь этого преобразования довольно сложно из-за высокочувствительной природы винильной боковой цепи...” (стр. 13), “Это новое преобразование начинается с сопряженного нуклеофильного присоединения...” (стр. 39) и т.д. 2) “К недостатком данного метода” (стр. 11). 3) “мы приступили к наработки небольшой библиотеке данных каркасов...” (стр. 82 диссертации и стр. 20 автореферата). 4) “Найдено соединение-лидер, проявляющую высокую эффективность по отношению к клеткам нейробластомы, а также замедляющий рост тубулиновых трубочек.” (выводы).

Эти замечания не влияют на общее положительное впечатление от работы и не затрагивают ее положения и выводы.

Таким образом, диссертационное исследование Арутюнова Николая Аразовича является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение научной задачи по созданию эффективных методов получения аннелированных производных индола, имеющей важное значение как для фундаментальной науки, так и для решения конкретных прикладных задач в области органической и медицинской химии.

На основании проведенного анализа можно заключить, что диссертационная работа отвечает всем требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, и критериям, изложенным в п.п. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 в действующей редакции, а ее автор – Арутюнов Николай Аразович – заслуживает присуждения ему ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – Органическая химия.

Официальный оппонент: доктор химических наук, профессор по специальности Органическая химия, ведущий научный сотрудник, заведующий Лабораторией органических и металл-органических азот-кислородных систем (№9) ФГБУН Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН

Сухоруков Алексей Юрьевич



20.05.2025

Контактные данные: тел.: +7-499-135-53-29; e-mail: sukhorukov@ioc.ac.ru

Специальность, по которой официальным оппонентом защищена диссертация:

02.00.03 – Органическая химия

Адрес места работы: 119991, Российская Федерация, г. Москва, ул. Ленинский проспект, 47, ФГБУН Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, Лаборатория органических и металл-органических азот-кислородных систем (№9)

Подпись Сухорукова А.Ю. удостоверяю

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

Зелинского

Коршевец И.К.

