

## Отзыв официального оппонента

Новикова Михаила Сергеевича

*на диссертацию Арутюнова Николая Аразовича*

на тему “Замещенные нитроолефины в синтезе аналогов алкалоидов индольного ряда”,  
представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук  
по специальности 1.4.3. Органическая химия

Диссертационная работа Николая Аразовича Арутюнова посвящена разработке эффективных схем синтеза аналогов известных природных алкалоидов на основе новых химических трансформаций нитроалкенов. Индольные алкалоиды и их аналоги относятся к разряду крайне привлекательных для химика молекулярных объектов исследования, поскольку именно в этих гетероциклических рядах, широко распространенных как в природе, так и среди синтетических лекарственных средств, наиболее очевидно проявляются перспективы практических приложений полученных результатов. Это касается и тех гетероциклических каркасов, которых стали синтетическими целями данного исследования, а именно:  $\beta$ -карболины, карбазолы, индолизины и 3-азаиндолизины. Поэтому *научная новизна и практическая значимость* представленной работы очевидна и сводится не только к новым способам сборки некоторых из перечисленных выше гетероциклических систем, но к той важной информации по биологической активности полученных классов соединений, которой уделено в работе довольно большое внимание. Представленная работа безусловно *актуальна* в разрезе современных вызовов для синтетической органической химии как основного «поставщика» синтетических биоактивных препаратов для разных областей, поскольку на синтезе именно таких объектов и были сосредоточены усилия диссертанта по поиску новых эффективных конструктивных реакций нитроалкенов. Интерес автора именно к этим соединениям вполне понятен. Действительно, существует немалое количество доступных прекурсоров нитроалкенов, из которых их можно получать, достигая при этом очень приличного структурного разнообразия. Этот факт, несомненно, служит серьезным аргументом для расширения исследований по разработке новых синтетических методологий на их основе. О высокой актуальности этой темы и повышенному к ней интересу химической общественности можно судить хотя бы даже по высоким рейтингам тех журналов, в которых опубликованы большинство процитированных в первой главе рукописи статьи по синтезу нитроалкенов. Поэтому промелькнувшая на 17-й странице диссертации характеристика нитроалкенов, как универсальных субстратов и интермедиатов в органическом синтезе – это вовсе не

преувеличение. Эта универсальность нитроалкенов обусловлена их многогранной реакционной способностью, которая выражается в их способности выступать и в качестве акцепторов Михаэля, и диенофилов, и диполярфилов, а также полиеновых и гетерополиеновых субстратов для гетероциклизаций. Своим исследованием Николай Аразович еще раз подтвердил правомерность вышеприведенного тезиса и особое положение нитроалкеновых синтетических блоков в органическом синтезе.

Текст диссертация содержит все разделы, необходимые для адекватной оценки качества проделанной работы. Материал изложен на 164 страницах и состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка цитируемой литературы, насчитывающего 188 ссылок. Литературный обзор изложен на 31 странице текста и посвящен двум аспектам химии нитроалкенов: их современным методам синтеза и их использованию в синтезах алкалоидов индольного ряда. Этот обширный материал, действительно, очень полезен для оценки новизны и оригинальности результатов исследования, однако дополнительная информация во многих схемах разделов 1.1 и 1.2 об эффективности описанных методов в виде диапазонов выходов продуктов явно была бы не лишней. Довольно непросто воспринимается большой по охвату материал раздел 1.2, который посвящен использованию нитроалкенов для синтеза индолов. Поскольку большая часть обсуждаемых здесь реакций относится к реакциям циклообразования, то автор структурировал материал раздела в соответствии с размером формируемого цикла. На мой субъективный взгляд, это не самое лучшее решение, поскольку оно привело к смещению акцентов с химии неопределенных нитросоединений на структурное разнообразие индольных производных, в результате чего, однотипные реакции нитропроизводных оказались в разных частях текста. В целом этот раздел дает адекватное представление о высоком синтетическом потенциале нитроалкенов именно применительно к синтезу индол-содержащих каркасов и о разнообразии “нитроалкеновых” подходов к их формированию.

Синтетическая часть исследований сфокусирована на новых применениях нитроалкенов для аннелирования шести- и пятичленных циклов к таким азаетероциклам, как индолы и пиридины, с использованием инструментария перициклической химии: реакций электроциклизации и 1,3-диполярного циклоприсоединения. Объем экспериментальной работы очень большой, автором синтезировано и охарактеризовано более 110 соединений, обширны и материалы экспериментов по оптимизации синтетических методик и результатов тестирования синтезированных соединений на противораковую активность. Вся экспериментальная часть главы “Обсуждение результатов” состоит из нескольких тесно связанных между собой “нитроалкеновой концепцией” блоков:

синтез 3-(1-арил-2-нитровинил)-индолов, группа реакций аннелирования нитропроизводными через электроциклизацию и группа реакций аннелирования через 1,3-диполярное циклоприсоединение. Среди этого огромного и интересного материала есть часть, которая производит особо сильное впечатление оригинальностью и основательностью решения синтетической проблемы. Речь идет о разработке метода получения  $\beta$ -карболинов электроциклизацией 3-нитровинилиндолов. В основе этого синтеза лежит перициклический процесс, в котором задействован азот нитрогруппы. Известные в литературе реакции аци-форм нитроалкенов формируют некий стереотип их реакционной способности, в который совершенно не вписывается атом азота в качестве активного реакционного центра этих молекул. Поэтому довольно неожиданно выглядит обнаруженная автором склонность аци-формы 3-(нитровинил)индолов в условиях микроволнового нагрева претерпевать  $\beta\lambda$ -электроциклизацию в  $\beta$ -карболин-*N*-оксиды. Эта реакция позволяет по-новому взглянуть на соединения с 1-нитробута-1,3-диеновым фрагментом, а именно как на многоцелевые субстраты для электроциклизаций, которые могут работать либо как 1-азагекса-1,3,5-триены (проиллюстрировано в работе на примерах синтеза  $\beta$ -карболиновых производных), либо как нитрогекса-1,3,5-триены (проиллюстрировано в работе на примере синтеза конденсированных карбазолов), либо как 1-окса-2-азагекса-1,3,5-триены. Кроме этого, следует отметить, что предложенный метод создает достойную альтернативу “триптаминовым” методам синтеза  $\beta$ -карболиновых производных, что и было продемонстрировано на синтезе серии этих соединений, включая три природных алкалоида этого ряда. Очень интересны и результаты экспериментов по оптимизации этого синтеза, направленные как на повышение его эффективности, в частности, через временную защиту индольного азота, так и на его упрощение через процедуру однореакторного синтеза из 2-алкилиндола и нитрокомпоненты, которая позволила избавиться от необходимости предварительного введения нитровинильного фрагмента в индольный субстрат. Возможность использования разных по природе нитрокомпонент, включая нитроалканы,  $\beta$ -нитровиниламины и  $\beta$ -нитростирола, безусловно, повышает синтетический потенциал разрабатываемого общего подхода к синтезу  $\beta$ -карболинов. Еще один неожиданный и впечатляющий результат, связанный с этой же реакцией, – это кислотно-катализируемый синтез 1-гидрокси- $\beta$ -карболинов из 2-метилиндолов и  $\alpha$ -нитроацетофенонов. На мой взгляд эта реакция, дающая очень неплохие выходы продуктов, выглядит вполне практичной и имеет хорошие перспективы для широкого использования.

Отдельный блок экспериментов посвящен реакциям 1,3-диполярного циклоприсоединения с участием хлорзамещенных нитростиролов как метода построения

индолизинового и пиразоло[1,5-*a*]пиридинового каркасов. Сами эти реакции уже давно относятся к классике органического синтеза, и новизна полученных здесь результатов кроется в необычном сочетании функциональных групп в диполярофиле. Известно, что введение в диполярофил атома/ов хлора сильно снижает его активность в реакциях циклоприсоединения с нормальными электронными требованиями. Поэтому те положительные результаты, которые удалось получить при исследовании реакций  $\alpha$ -хлор- $\beta$ -нитростиролов с азометин-илидами и азометинимидами пиридинового ряда, очень интересны, но и требуют, по-моему, дополнительного осмысления и обсуждения. В частности, остался открытым вопрос об истинной природе диполярофильного агента в этой реакции.

По прочтении диссертации возникло несколько вопросов и замечаний.

- 1) В схеме 2 есть ошибка в стереохимии последней структуры.
- 2) В экспериментальной части встречаются названия соединений, не соответствующие требованиям номенклатуры IUPAC (например, соединения **5t**, **28hd**, **28hf** и др.). Для некоторых соединений даны неполные названия, не отражающие их стереохимию (**28fa**, **28ha**, **28fa**, **28ja**, **28hb**, **28hd**, **28he**, **28hf** и др.)
- 3) В разделе “Обсуждении результатов” отсутствует обоснование использования микроволнового облучения. В частности, проводились ли эксперименты, в условиях конвекционного нагрева при оптимизации синтеза  $\beta$ -карболина **5a** (таблица 1)?
- 4) На схеме 80 (стр. 57) представлены результаты пятнадцати синтезов нитровинилиндолов **28**, только в четырех из которых образуются чистые *Z*-изомеры. В остальных случаях – смеси. В описании этих смесевых продуктов, представленной в экспериментальной части диссертации, только для восьми из них указаны спектральные характеристики обоих изомеров. В остальных случаях представлены спектральные данные, видимо, только основного изомера. Не совсем ясно, чему соответствуют указанные температуры плавления, чистому изомеру или смеси? В частности, это относится к соединениям **28ba**, **28da** и **28ga**. Если это смеси, то чем объяснить необычный феномен крайне узких диапазонов температур плавления 0.4-0.5 °C?
- 5) Часто синтезы индолизинов реакцией 1,3-диполярного циклоприсоединения пиридиниевых илидов проводят, как и отмечается в диссертации на стр. 78, в присутствии окислителей. Очень удобен для этой цели активный диоксид марганца. Есть ли возможность, меняя окислительные свойства системы, управлять этой реакцией, переключая последнюю стадию дегидронитрования на дегидрирование?

Перечисленные замечания и вопросы не носят принципиального характера и не снижают положительного впечатления от диссертации, которая представляет собой

завершенную научно-исследовательскую работу. Выводы, приведенные в заключительной части работы, представляются вполне обоснованными и научно значимыми. Все полученные результаты достоверны и отражены в пяти статьях, опубликованных в рецензируемых научных журналах, включенных в список ВАК. Научные результаты, полученные диссертантом, вносят ощутимый вклад в химию гетероциклов и нитросоединений. Диссертационная работа по своим целям, задачам, научной новизне, содержанию и методам исследования соответствует паспорту специальности 1.4.3. Органическая химия в областях исследования: п.1 «Выделение и очистка новых соединений», п.2 «Открытие новых реакций органических соединений и методов их исследования» и п.3 «Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул».

Представленная работа по своей новизне, научному уровню проведения исследований и полученным результатам соответствует требованиям, установленным пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением правительства РФ №842 от 24.09.2013 г. (в действующей редакции), а ее автор, Арутюнов Николай Аразович, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Официальный оппонент:

Профессор кафедры органической химии СПбГУ, доктор химических наук (1.4.3. Органическая химия)

Новиков Михаил Сергеевич \_\_\_\_\_

Дата 2 июня 2025 г.

Почтовый адрес: 199034, г. Санкт-Петербург, Университетская набережная, д.7/9

Телефон: +7-952-214-86-63

Адрес электронной почты: m.novikov@spbu.ru

Наименование организации: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» (ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»)

Я, Новиков Михаил Сергеевич, даю свое согласие на включение своих персональных данных в документы, связанные с работой диссертационного совета 24.2.398.05 и их дальнейшую обработку в соответствии с требованиями Минобрнауки РФ.

Личную подпись  
*М.С. Новиков*  
заверю  
И.О. начальника отдела кадров  
И.И. Константинова

Документ подготовлен  
в порядке исполнения  
трудовых обязанностей

Текст документа размещен  
в открытом доступе  
на сайте СПбГУ по адресу