

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Аксенова Дмитрия Александровича «Синтез и особенности поведения 3-цианокетонов различного строения в каскадных превращениях», представленной на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия

Одним из приоритетных направлений современной органической химии является разработка эффективных методов построения сложных молекулярных каркасов, обладающих биологической активностью. Особое место среди таких методов занимают каскадные реакции, позволяющие из простых субстратов за одну синтетическую операцию получать полициклические структуры с несколькими стереоцентрами. В последние десятилетия наблюдается устойчивый интерес к функционализированным β -цианокетонам как к удобным синтетическим блокам, однако их реакционная способность в каскадных превращениях изучена далеко не полностью. С другой стороны, индольные гетероциклы и их спиро- и конденсированные производные являются важнейшими структурными элементами многих лекарственных препаратов, что делает поиск новых подходов к их синтезу крайне востребованным.

С учетом вышесказанного, диссертационная работа Аксенова Д.А., имеющая целью систематическое изучение реакционной способности циклических и ациклических β -цианокетонов в каскадных процессах и создание на этой основе новых препаративных методов получения биологически активных гетероциклических соединений, безусловно, обладает **актуальностью**, а также **фундаментальной и практической значимостью**.

В рамках работы автором впервые предложена и реализована концепция использования функционализированных β -цианокетонов в качестве универсальной синтетической платформы. Разработаны оригинальные подходы к получению 4'-Н-спиро[индол-3,5'-изоксазолов] на основе формальной [4+1]-спироциклизации индолов с нитроалкенами. Обнаружено, что эти спирособъединения легко перегруппируются в 2-(3-оксоиндолин-2-ил)ацетонитрилы, которые, в свою очередь, в зависимости от условий (наличие заместителя при атоме азота, основность среды) претерпевают разнообразные трансформации. Впервые описаны необычные перегруппировки 5-индолил-3-пирролин-2-онов в 4-индолил-3-пирролин-2-оны, а также превращение 4-(2-аминоарил)-4-оксобутиронитрилов в 2-(1Н-индол-2-ил)ацетамиды под действием полифосфорной кислоты. Показано, что реакционная способность 2-нитрохалконов с цианид-ионом сильно зависит от соотношения реагентов, последовательности их введения и кислотности среды, что позволяет направленно получать либо (Е)-2-(3-оксоиндолин-2-илиден)ацетонитрилы, либо 2-((2-карбоксифенил)амино)малеимиды, либо 3-оксо-1-арил-2,3-дигидро-1Н-инден-1-карбонитрилы. Разработанные методы продемонстрированы на широком круге субстратов, а строение ключевых продуктов подтверждено комплексом физико-химических методов, включая РСА.

Практическая ценность работы подтверждена синтезом серий соединений, проявивших высокую противоопухолевую активность в отношении линий раковых клеток (нейробластома, глиобластома, рак яичников), в том числе в условиях гипоксии и на моделях с приобретенной лекарственной устойчивостью. Выявленные зависимости структура–активность создают основу для дальнейшего направленного дизайна новых кандидатов в лекарственные препараты.

Принципиальных вопросов к существу работы после прочтения автореферата не возникает. Тем не менее, имеются следующие замечания:

- 1) На стр. 9, при обсуждении образования амида **5aa** (очевидно, из гидроксамовой кислоты **3aa**, схема 2), автор отмечает, что этот процесс возможен «... *только в присутствии окислителя, в качестве которого мог выступать сам фосфор или его другие соединения низкой валентности* ...». Вероятно, здесь имеет место ошибка – как элементный фосфор, так и его соединения низкой валентности являются восстановителями, а не окислителями; а само превращение представляет собой восстановление гидроксамовой кислоты и никак не требует окислителя.
- 2) На стр. 16 автор задается вопросом, чем определяется стереохимический результат реакции, изображенной на схеме 20 и протекающей с образованием единственного диастереомера – «... *конфигурацией спирособъединения, стереоспецифичностью 1,2-сдвига или большей термодинамической стабильно-*

стью образующегося диастереомера...». С целью ответа на этот вопрос автором проведены модельные эксперименты, в результате которых установлено, что проведение реакции в присутствии сильного основания приводит к образованию двух диастереомеров в эквимольном соотношении. Это позволило автору сделать вывод о том, что диастереомеры близки по энергиям, а эимеризация происходит путём отрыва протона рядом с нитрильной группой. Оба заключения представляются обоснованными, однако эимеризация может происходить уже после образования одного из диастереомеров. Таким образом, изначальный вопрос – чем определяется стереоселективность процесса – остается без ответа.

3) На стр. 14 автор сообщает, что стерические препятствия в положении 2 индола способствуют образованию спироиндолов **8** из нитроолефинов **22**, в качестве аргумента используя более высокий выход продуктов в случае 2-нафтилзамещенных индолов по сравнению с их 2-метилзамещенными аналогами. Учитывая, что в случае 2-фенил- и 2-нафтилиндолов выходы продуктов сравнимы, а стерические затруднения, создаваемые нафтильной группой, явно выше, влияние электронных эффектов кажется более вероятным. Замечу, что однозначный ответ на этот вопрос могла бы дать замена метильной группы на трет-бутильную.

4) В тексте автореферата встречаются отдельные опечатки и оформительские недочеты (например, на стр. 13 упоминается синтез энантимерно чистых спиросоединений, однако на соответствующей схеме 13 не приводится конфигурация стереоцентров), что, однако, не влияет на понимание основных результатов.

Вышеуказанные замечания никоим образом не влияют на общее весьма благоприятное впечатление от работы. Диссертационная работа Аксенова Д.А. «Синтез и особенности поведения 3-цианокетонов различного строения в каскадных превращениях» по актуальности, новизне, научной и практической значимости, объему и достоверности полученных результатов полностью соответствует требованиям пп. 9-14 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в актуальной редакции), а ее автор, Аксенов Дмитрий Александрович заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Ведущий научный сотрудник лаборатории элементоорганического синтеза им А.Н. Пудовика Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук», проф. АН РТ, проф. РАН, доктор химических наук, 1.4.3. Органическая химия

Газизов Альмир Сабирович



Газизов Альмир Сабирович, доктор химических наук, профессор АН РТ, профессор РАН, ведущий научный сотрудник лаборатории Элементоорганического синтеза им. А.Н. Пудовика Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук», 420088, г. Казань, ул. Академика Арбузова, 8, e-mail: agazizov@iopc.ru, тел.: (843)272-73-24