Отзыв

Официального оппонента на диссертационную работу Ганусенко Даниила Дмитриевича «КАСКАДНЫЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ НА ОСНОВЕ 2'-НИТРОХАЛКОНОВ В СИНТЕЗЕ КАРБО- И ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СИСТЕМ», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия

Работа Ганусенко Даниила Дмитриевича посвящена получению новых производных аза- и карбоциклов как перспективных биоактивных молекул. Направление работы обосновано высокой востребованностью лекарственных препаратов, обладающих антиинфекционным действием, а также противоопухолевых. Основной проблемой является лекарственная устойчивость, что предполагает создание эффективных препаратов, в том числе с комбинированным механизмом действия. Решение проблемы создания таких препаратов предполагает разработку новых синтетических методов, сочетающих в себе универсальность и высокую селективность превращений, позволяя как осуществлять диверсификацию пути протекания процесса с помощью варьирования условий, так и предварительной «настройки» замещения в исходных соединениях. Халконы, которые широко представлены в составе природных и синтетических биологически активных соединений, с одной стороны проявляют широкой спектр биологической активности, а с другой стороны, благодаря своей доступности и возможности введения множества реакционноспособных функциональных групп, представляют интерес как целевые продукты, так и исходные синтоны для разработки каскадных превращений на их основе. В рамках диссертационной работы диссертантом представлены 2′-нитрохалконы, как новая универсальная платформа для получения карбо- и гетероциклических соединений, в том числе, ценных с точки зрения биологической активности. Таким образом, тематика настоящей работы является **актуальной.**

Постулированная диссертантом **цель диссертационной работы** связана с разработкой новой платформы для синтеза гетеро- и карбо циклических соединений на основе 2'-нитрохалконов.

Для достижения этой цели решались **следующие основные задачи**: 1. Получение 1-тетралонов путем внутримолекулярной реакции замещения нитрогруппы при взаимодействии 2′-нитрохалконов с бензилцианидами. 2. Развитие методологии ипсо-замещения для получения 1-инданонов. 3. Исследование возможностей постмодификации структур 1-тетралонов и 1-инданонов с целью получения соединений различных классов. 4. Разработка метода синтеза 3-(2-карбоксианилино)-4-фенилмалеимидов на основе реакции Байера-Древсона и рециклизации в присутствии KCN. 5. Расширение химии 3-цианокетонов на примере синтеза диметил (*Z*)-((3-оксоиндолин-2-илиден)(арил)метил)фосфонатов путем замены цианидов на фосфиты.

Научная новизна и практическая значимость. В основе диссертации лежат превращения 3-цианокетонов, имеющих гибкую реакционную способность в зависимости от введенных в каркас функциональных групп и условий протекания реакции. Эффективность показанных в работе подходов обеспечивается каскадным характером процессов, предполагающим генерацию цианокарбонильных соединений непосредственно в ходе реакции. Присутствующая в халконах нитрогруппа позволила значительно расширить изначальную методологию, привнося принципиально новый каскад, основанный на реакции Байера-Древсона и рециклизации в присутствии цианид-аниона, давая ранее неизвестные карбоксианилинозамещенные малеимиды. Гибкость реакционной способности позволила, начиная с аналогичных 2′-нитрохалконов и KCN, получать другой ценный класс соединений, а именно 1-инданоны, путем внутримолекулярной реакции нуклеофильного замещения нитрогруппы. Данная методология при замене KCN на бензилцианиды позволяет синтезировать неизвестные ранее представители 1-тетралонов. Наконец, впервые показано, что химические трансформации 3-цианокетонов могут протекать при участии производных

фосфора. Синтезированные в ходе работы (Z)-((3-оксоиндолин-2-илиден)(арил)метил)фосфонаты обладают аксиальной хиральностью и имеют потенциал для создания аналогов BINAP.

Достоверность полученных результатов. Все синтезированные соединения, а также промежуточные вещества были охарактеризованы с помощью ^{1}H, ^{13}C, ^{19}F, ^{31}P ЯМР- и ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии высокого разрешения и рентгеноструктурного анализа.

Диссертация построена классическим образом и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов и экспериментальной части. Материал диссертации изложен на 134 страницах машинописного текста. Работа содержит 88 схем, 4 таблицы и 8 рисунок. Список литературы включает 117 наименований.

Во введении диссертантом обоснована актуальность, научная новизна и практическая значимость и заявлены цели и задачи настоящего диссертационного исследования.

В первой главе (литературный обзор) рассмотрены литературные данные, касающиеся химических трансформаций 3-цианокетонов и 2'-нитрохалконов. Литературный обзор размещён на 33 страницах и содержит 88 библиографических ссылок. По итогам литературного обзора диссертантом сформулированы ключевые выводы, касающиеся синтеза и химических свойств 3-цианокетонов и 2′-нитрохалконов, а также указаны перспективные направления для дальнейших исследований, направленных на изучение новых трансформаций 2′-нитрохалконов.

Во второй главе (обсуждение результатов) представлены собственные результаты исследований диссертанта и их обсуждение.

На начальном этапе диссертантом была исследована применимость 2′-нитрохалконов по отношению к целому ряду нуклеофильных агентов: $NaNO_2$, NaHS, $MeNO_2$, а также ряду соединений с активированной метиленовой группой, включая ацетилацетон, 1,3-циклогександион, ацетоуксусный эфир, малонодинитрил, α-нитротолуол, ацетонитрил, нитроацетонитрил,

бензоилацетонитрил и (фенилсульфонил)ацетонитрил. Однако, во всех случаях, образования ожидаемых продуктов циклизации диссертантом не наблюдалось. Основываясь на ранее исследованной реакции 2′-нитрохалконов с цианидом калия, диссертантом была предположена возможность использования бензилцианида как синтона. В результате аннелирования 2′-нитрохалкона с бензилцианидом в присутствии ненуклеофильного основания (ДБУ) в ДМСО диссертантом был получен цианозамещенный тетралон в виде одного диастереоизомера.

Диссертантом было найдено, выход реакции снижается при введении электронодонорных заместителей в соседний арильный фрагмент используемого халкона. При этом введение донорных заместителей в 2′-нитроацетофеноновый фрагмент вовсе подавляет реакцию.

Диссертантом исследованы альтернативные варианты проведения данной реакции: трехкомпонентной реакцией с формированием халкона *in-situ*, что давало целевой тетралон с более низким выходом, а также реакцией альдегида, 2′-нитроацетофенона и бензилцианида с вероятным образованием аддукта Кнёвенагеля и последующим взаимодействием с нитрокарбонильным синтоном с образованием тетралона, но также с низким выходом. Следует отметить, что попытки диссертанта получить целевой тетралон из 2′-бром- и 2′-йодхалконов действием бензилцианида в стандартных условиях (ДБУ, нагревание) также не приводили к образованию целевого продукта.

Диссертантом был предложен вероятный механизм превращения с начальным образованием продукта присоединения бензилцианида по Михаэлю с образованием енолята. Для подтверждения механизма диссертантом реакция была проведена при комнатной температуре при добавлении пониженных количеств ДБУ (для снижения скорости реакции) и был выделен постулируемый промежуточный продукт присоединения по Михаэлю в виде смеси диастереомеров, который далее давал тетралон в виде единственного диастереомера в стандартных условиях. Диссертантом отмечена ключевая роль депротонирования, определяющая

стереоселективность процесса. Также диссертантом показано, что восстановление карбонильной группы тетралона действием $NaBH_4$ диастереоселективно приводит к тетралолу. Согласно диссертанту, стереоселективность процесса обусловлена стерическими факторами, определяемых заместителями в молекуле.

Более того, диссертантом показано, что в присутствии более сильного восстановителя, $LiAlH_4$, имеет место одновременное восстановление карбонильной и цианогрупп, которое стереоселективно приводит к образованию к аминометилзамещенного тетралола, структура которого, в частности сохранение относительной стереохимии и пространственного расположения заместителей, была доказана методом рентгеноструктурного анализа.

Для дальнейшего расширения прикладных свойств полученных тетралонов диссертантом была осуществлена реакция Шмидта (под действием азида натрия), приводящая к перегруппировке с образованием лактамов (бензазепинонов) с сохранением стереохимической конфигурации, реакции Фишера с фенилгидразином с высокоселективным образованием индолов – реакция протекает с сохранением нитрильной функции.

В продолжение исследований диссертантом была изучения реакция 2′-нитрохалкона с цианидом калия (цианид-анион как замена бензилцианидов), что также вносило в структуру халкона ацетонитрильный фрагмент. Для блокирования образования оксоиндолов диссертантом использовалась буферная система и в результате стереоселективно образовывался цианозамещенный 3-оксоинден с выходом до 41%. Диссертантом осуществлена оптимизация условий реакции, а также оценена ее общая применимость: согласно диссертанту, наличие электроноакцепторных заместителей в соседнем ароматическом цикле 2′-нитрохалкона снижало выходы продуктов, тогда как электронодонорные группы вызывали повышение выходов, вплоть до 75%. Однозначное доказательство структуры полученных продуктов было сделано на основании данных

рентгеноструктурного анализа одного из них. Диссертантом отмечено, что предполагаемый механизм данного превращения является в целом аналогичным процессу циклизации, ведущему к образованию тетралонов.

Далее была проведена оценка синтетической применимости полученных инданонов, например в качестве синтонов в реакции Фишера: диссертантом установлено, что катализ в среде полифосфорной кислоты протекает неэффективно, тогда в присутствии $BF_3 \cdot Et_2O$ был получен и инденаннелированный индол с выходом 78%. По мнению диссертанта это свидетельствует в пользу того, что инданоновый каркас может служить платформой для синтеза азотсодержащих гетероциклов.

Далее диссертантом было установлено, что при более длительном нагревании 2′-нитрохалкона (более 2 часов) с цианидом калия в присутствии уксусной кислоты наряду образованием ранее описанного 2-(3-оксоиндолин-2-илиден)-2-фенилацетонитрила, и вышеописанного цианозамещенного 3-оксоиндена, имело место образование 2-((2-карбоксифениламино)-3-фенилмалеимида) в качестве основного продукта, структура которого была доказана на основании данных HRMS, ^{1}H и ^{13}C ЯМР-спектроскопии, а также, для однозначного доказательства структуры, метода РСА.

При оптимизации условий реакции диссертантом найдено, что в присутствии муравьиной кислоты достигается максимальный выход продукта (до 74%), и с использованием оптимизированных условий была синтезирована библиотека малеимидов.

Диссертантом был предположен механизм реакции, протекающий через присоединение KCN по двойной связи с образованием 4-(2-нитрофенил)-4-оксо-2-фенилбутанонитрила и далее енолята, который затем превращается в 1-гидрокси-2-метилениндолин-3-он и далее через последовательность реакций, в том числе второе присоединение цианогруппы по Михаэлю, происходит образование целевого малеинимида. В подтверждение предложенного

механизма была проведена реакция с использованием 4-(2-нитрофенил)-4-оксо-2-фенилбутанонитрила, который давал целевой продукт с выходом 72%. Кроме того, диссертантом был выделен соответствующий амид, как продукт гидролиза продукта присоединения второй цианогруппы, и целевой малеимид был получен с выходом 91%. Для точного определения положения амидной группы диссертантом была осуществлена трансформация данного продукта гидролиза с образованием цианозамещенного пиримидона.

Для демонстрации синтетической применимости полученных малеинимидов диссертантом была изучены трансформации карбоксильной группы в *орто*-положении фрагмента анилина, а также реакции, затрагивающие малеимидное ядро. Так, диссертантом получены *N*-метиламид, метиловый эфир карбоновой кислоты с использованием кислотно-катализируемой этерификации по Фишеру или под действием диметилсульфата в присутствии основания, а также, в жёстких условиях (300 °C, HCl·имидазол), был получен продукт декарбоксилирования ароматического заместителя.

В продолжение исследований диссертантом была исследована возможность получения на основе 2′-нитрохалкона индолиновых каркасов с одновременным введением фосфонатной группы, что, по мнению диссертанта, создаст предпосылки для получения соединений с потенциальной биологической активностью. Классическим подходом в этом направлении является реакция Кадогана-Сандберга, основанная на восстановлении нитрогруппы, прежде всего, фосфитами. Диссертантом был рассмотрен модифицированный подход, позволяющий интегрировать фосфонатный фрагмент непосредственно в структуру получаемого индола. Для этого была использована реакция 4-метил-2′-нитрохалкона с $P(OMe)_3$ в присутствии оснований. Согласно диссертанту, в присутствии MeONa реакция приводит к (*Z*)-((3-оксоиндолин-2-илиден)(фенил)метил)фосфонату (строение, в частности *Z*-конфигурация которого доказано методом РСА) с выходом 14%,

в присутствии K_2CO_3 выход достигал 31%. Наконец, диссертантом было продемонстрировано, что введение акцептора метильной группы, высвобождающейся при деметилировании образующейся на начальном этапе фосфониевой соли, не привела к существенному увеличению выхода целевых (*Z*)-((3-оксоиндолин-2-илиден)(арил)метил)фосфонатов. Далее диссертантом была синтезирована библиотека (*Z*)-((3-оксоиндолин-2-илиден)(арил)метил)фосфонатов с выходами от 23 до 34%. Низкие выходы продуктов, по мнению диссертанта, связаны с протекающими побочными реакциями полимеризации.

Диссертантом был предложен вероятный механизм реакции, который предполагает нуклеофильную атаку $P(OMe)_3$ по двойной связи халкона с образованием фосфониевой соли и далее, после деметилирования, происходит образование фосфоната. Для уточнения механизма диссертантом был проведен ряд контрольных экспериментов в мягких условиях, и данный фосфанат был выделен с выходом 8%, а дальнейшее его нагревание в стандартных условиях привело к образованию целевого продукта.

Также диссертантом были проведены эксперименты, указывающие на то, что (*Z*)-((3-оксоиндолин-2-илиден)(арил)метил)фосфонаты являются термодинамически более стабильными продуктами, но при этом способные к фотоизомериазации в (*E*)-изомеры, что было показано путем экспериментов. Согласно диссертанту, результаты экспериментов по фотоизомеризации косвенно указывают на искажение двойной связи в (*E*)-изомере, вызванное взаимным расталкиванием фосфонатного фрагмента и неподелённой электронной парой кислорода индоксильного фрагмента.

В третьей главе приведены экспериментальные процедуры, описывающие методы синтеза исходных соединений и целевых продуктов, а также приведены физико-химические характеристики полученных соединений. Все синтезированные соединения, а также промежуточные вещества, были охарактеризованы с помощью ^{1}H, ^{13}C, ^{19}F, ^{31}P ЯМР- и ИК-

спектроскопии, масс-спектрометрии высокого разрешения и рентгеноструктурного анализа.

Таким образом, цель диссертационной работы была достигнута, а поставленные задачи успешно решены.

При прочтении автореферата и диссертационной работы возникают следующие замечания и вопросы:

По оформлению диссертации:

1. Список литературы в автореферате и диссертации оформлен не по ГОСТу.
2. Литературный обзор не имеет названия

По содержанию диссертации и автореферата:

1. В литературном обзоре в схемах 22-26, 28-30, 31-42 отсутствуют условия реакции (время, температура и т.д.).
2. В тексте диссертации встречаются логически несогласованные предложения: стр. 42, 8 строка сверху; стр. 10, 2 строка после схемы 3; стр. 20, 1 строка после схемы 23; стр. 21, 1 строка после названия раздела; стр. 22, 1 строка после схемы 27; стр. 22, 1 строка после схемы 28; стр. 24, 1 строка сверху и т.д.
3. В тексте диссертации присутствуют опечатки: стр. 27, 4 строка после схемы 38; стр. 33, 8 строка после схемы 46-2 и т.д.
4. В диссертации на стр. 12, последняя строка перед схемой 8, стр. 18, 2 строка снизу, стр. 24, 2 строка снизу, стр. 30, 1 строка снизу: термин «ее» (энантиоселективный избыток) следовало выделить курсивом.
5. В диссертации, на стр. 20, 2 строка после схемы 24: диссертантом приведен термин «каликсарены», но пояснено, о каких именно каликсаренах идет речь.
6. В автореферате и диссертации применимо к соединению **1a** диссертант использует термин «незамещённый халкон», что некорректно, так как структура уже содержит NO_2 группу в одном их ароматических колец.

Вопросы:

1. Ряд тетралонов **1** был получен с выходами не выше 60%. Какова была степень конверсии? Что находится в остатке? Не означают ли низкие выходы ряда тетралонов то, что, теоретически, в остатке могут присутствовать и другие диастереомеры?
2. Диссертантом упомянута фотоизомеризация (*Z*)-((3-оксоиндолин-2-илиден)(арил)метил)фосфоната **34l в** (*E*)-изомер. При каких услвоиях осуществлялся эксперимент? Возможен ли мониторинг данного превращения методом ЯМР ^{1}H?
3. Не проводилась ли оценка биологической активности полученных соединений, хотя бы *in silico*?

Указанные вопросы и замечания ни коим образом не умаляют достоинств данной работы.

Диссертант принимал активное участие в осуществлении всех этапов работы, начиная от синтеза целевых соединений, а именно: в постановке задач исследования, разработке структур целевых молекул и методов их получения, анализе результатов.

Содержание автореферата полностью отражает содержание диссертационный работы, результаты которой опубликованы в 3 статьях в журналах, рекомендованных ВАК РФ для опубликования основных результатов кандидатских и докторских диссертаций, 5 статьях и тезисах докладов международных и всероссийских конференций.

Таким образом, диссертационная работа Ганусенко Даниила Дмитриевича «КАСКАДНЫЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ НА ОСНОВЕ 2'-НИТРОХАЛКОНОВ В СИНТЕЗЕ КАРБО- И ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СИСТЕМ» является законченной научно-квалификационной работой, обладает внутренним единством, содержит элементы научной новизны и практической значимости, полностью соответствует паспорту специальности 1.4.3. Органическая химия, требованиям п.п. 9-14 «Положения о присуждении

ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 г. (в действующей редакции), а ее автор, Ганусенко Даниил Дмитриевич, заслуживает присуждения степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Официальный оппонент:
доктор химических наук, доцент,
Ведущий научный сотрудник
Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения Российской академии наук
Зырянов Григорий Васильевич

02/06/2026

Контактный данные:
тел.: +7(343)3741189
Почтовый адрес: 620066, г. Екатеринбург,
ул. Софьи Ковалевской, д. 22 / 20
e-mail: gvzyryanov@gmail.com

Подпись Зырянова Григория Васильевича удостоверяю:

Ученый секретарь ИОС УрО РАН к.т.н. Красникова О.В.

02.06.2026