

ОТЗЫВ

официального оппонента

на диссертацию Бойченко Максима Анатольевича на тему: «Раскрытие донорно-акцепторных циклопропанов азануклеофилами в синтезе гетероциклических соединений», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. – Органическая химия.

Насыщенные азотистые гетероциклы широко встречаются в природных соединениях и относятся к числу привилегированных базовых структур в фармацевтической химии. Интерес к этим типам гетероциклов в последние годы связан с все более активным внедрением в медицинскую химию трехмерных скаффолдов, содержащих несколько стереогенных центров. По этой причине, развитие методологии синтеза полизамещенных азотистых гетероциклов является чрезвычайно **актуальной** задачей. Диссертационная работа Бойченко М. А. выполнена в этой области и посвящена созданию новых методов синтеза полизамещенных пирролидин-2-онов из донорно-акцепторных циклопропанов (ДАЦ).

Выбор ДАЦ в качестве ключевых полупродуктов в синтезе пирролидин-2-онов и родственных гетероциклов представляется стратегически весьма дальновидным. Во-первых, ДАЦ легко доступны и, по аналогии с эпоксидами, раскрываются нуклеофильными реагентами. Соответственно, использование в качестве нуклеофилов аминов или их синтетических эквивалентов позволяет легко вводить амино-группу в углеродный скелет. Во-вторых, ДАЦ практически всегда содержат в своей структуре сложноэфирную группу в подходящем положении для замыкания пятичленного цикла с участием нуклеофильного остатка. Наконец, полифункциональный характер ДАЦ (в частности, наличие донорных арильных фрагментов) открывает широкие возможности для пост-модификации продуктов.

Диссертационная работа Бойченко М. А. разделена на три смысловые части. В первой проведено исследование раскрытия ДАЦ различными азотистыми нуклеофилами – цианид- и азид-ионом, аминами, анилинами и их TMS-производными. В результате этих реакций получают либо сразу пирролидин-2-оны, либо их ближайшие предшественники. Автором были подобраны оптимальные каталитические системы для проведения этих реакций на основе кислот Льюиса и Бренстеда (TfOH, $B(C_6F_5)_3$, $Ni(ClO_4)_2$, $Y(OTf)_3$). Полученные в результате этого исследования данные также расширяют представления о реакционной способности ДА циклопропанов по отношению к нуклеофилам.

Вторая часть работы связана с пост-трансформациями получающихся продуктов. Здесь наиболее интересные результаты связаны с внутримолекулярными реакциями окислительного диарильного сочетания, приводящими к колхицино-подобным структурам. При изучении реакции окислительного сочетания для ряда субстратов была обнаружена необычная перегруппировка, являющаяся, предположительно, результатом *ипсо*-атаки электрофильного центра на второй ароматический фрагмент с последующим арильным сдвигом.

В третьей части работы обобщены результаты биологического тестирования части полученных соединений. Для некоторых из продуктов была показана умеренная цитотоксичность по отношению к нескольким клеточным линиям, а также способность связываться с тубулином по колхициновому сайту и ингибировать синтез микротрубочек.

Новизна предлагаемого исследования состоит в создании новой стратегии конструирования полизамещенных пирролидин-2-онов, в основе которой лежат реакции раскрытия ДАЦ *N*-нуклеофилами. **Практическая значимость** состоит в разработке эффективных методов синтеза пирролидин-2-онов с труднодоступными типами замещения, среди которых были идентифицированы продукты с перспективными фармакологическими профилями.

В целом, диссертация Бойченко М. А. вносит весомый вклад как в развитие химии ДАЦ, так и в развитие методологии синтеза азотистых гетероциклов – пирролидин-2-онов и их конденсированных производных. Работа является **законченным исследованием, отвечающим критериям научной новизны и имеющим практическую ценность для органической и медицинской химии.**

Диссертация Бойченко М. А. построена традиционным образом и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка цитируемой литературы, включающего 193 источника. Материал диссертационной работы изложен на 169 страницах.

Во введении обоснованы актуальность темы исследования и степень ее разработанности, сформулированы цель и задачи работы, показана научная новизна и практическая значимость. Литературный обзор посвящен обобщению литературных данных по методам синтеза аза-гетероциклов на основе нуклеофильного раскрытия донорно-акцепторных циклопропанов. Ознакомление с ним позволяет лучше осмыслить суть проведенных автором исследований и их новизну. В экспериментальной части подробно описаны методики синтеза и приведены необходимые спектральные и физико-химические характеристики полученных продуктов, подтверждающие их структуру и чистоту. Представленные в работе **положения и выводы обоснованы**, подтверждены соответствующим экспериментальным материалом и **не вызывают сомнений.**

По теме диссертации опубликовано 7 научных статей в журналах WoS (в том числе в высокорейтинговых журналах *Organic Chemistry Frontiers* и *Journal of Organic Chemistry*), а также представлено более десятка докладов на российских научных конференциях. Печатные работы и автореферат в полной мере отражают содержание диссертации.

Оценивая работу Бойченко М.А., необходимо поставить ряд вопросов, сделать замечания и отметить некоторые недостатки.

1. С чем связаны невысокие выходы пирролидин-2-онов **17**, полученных из алифатических аминов (Схема 24) – трудностями на стадии раскрытия ДАЦ или на стадии лактамизации?
2. Почему в реакциях диарил-замещенных пирролидин-2-онов **17** с DDQ не затрагивается бензильное положение (например, Схема 26), ведь хорошо известно, что донорные бензильные группы удаляются в подобных условиях?
3. Механизм внутримолекулярного диарильного сочетания, предложенный на Схеме 29, начинается с одноэлектронного окисления диметоксифенильного фрагмента. Почему первым не окисляется более донорный триметоксифенильный остаток?
4. Проверял ли автор, не изомеризуется ли пирролидон **17f** в **17g** под действием кислоты в условиях реакции (Схема 27)? Подобная ретро-реакция Манниха могла бы объяснить образование продукта перегруппировки при окислении пирролидона **17f**.
5. Образование продукта циклизации **23h** из дибром-производного **17m** выглядит неожиданным. Почему в этой реакции не происходит обычное восстановительное дегалогенирование? Получается ли продукт **23h** в условиях обычного каталитического гидрирования на нанесенных палладиевых катализаторах (например, на Pd-C)?
6. Для облегчения понимания материала в литературном обзоре на некоторых схемах было бы уместно привести механизм или хотя бы ключевые интермедиаты (например, Схемы 49-51, 54). Это же касается некоторых схем в автореферате (например, Схемы 2).

Указанные замечания не умаляют значимости диссертационного исследования.

Диссертация отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В. Ломоносова к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук. Содержание диссертации соответствует паспорту специальности 1.4.3 – «Органическая химия» (по химическим наукам), а именно пунктам 1 – Выделение и очистка новых соединений, 2 – Открытие новых реакций органических соединений и методов их исследования и 7 – Выявление закономерностей типа «структура – свойство». Диссертация также соответствует критериям, определенным пп. 2.1-2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова, утвержденным приказом ректора от 19.01.2023 с изменениями, внесенными приказом от 20.12.2023, а также оформлена, согласно требованиям «Положения о совете по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова».

Таким образом, соискатель Бойченко Максим Анатольевич заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. – «Органическая химия».

Официальный оппонент:

Доктор химических наук, профессор, ведущий научный сотрудник, заведующий Лабораторией органических и металл-органических азот-кислородных систем Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук (ИОХ РАН)

Сухоруков Алексей Юрьевич

26 марта 2024 г.

Контактные данные:

Тел.: 84991355329; e-mail: sukhorukov@ioc.ac.ru

Специальность, по которой официальным оппонентом
защищена диссертация:

02.00.03 – органическая химия

Адрес места работы:

119991, Москва, Ленинский проспект, д. 47.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт
органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук (ИОХ
РАН), Лаборатория органических и металл-органических азот-кислородных
систем

Тел.: 84991355329; e-mail: sukhorukov@ioc.ac.ru

Подпись в.н.с., д.х.н., проф. Сухорукова А.Ю. заверяю:

Ученый секретарь

к.х.н.

Коршевец И.К.

