

Директору
государственного
учреждения науки
органической химии
имени Н. Д.
Зелинского РАН
академику Егорову М. П.

Федерального
бюджетного
Института

Я, Аверина Елена Борисовна, д.х.н., доц. кафедры медицинской химии и тонкого органического синтеза, химического факультета МГУ им. М. В. Ломоносова, согласна быть официальным оппонентом диссертационной работы Бобровского Сергея Игоревича на тему «*Мультикомпонентные трансформации салициловых альдегидов и С-Н кислот*», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия в диссертационный совет Д 002.222.01 при ФГБУН «Институт органической химии имени Н. Д. Зелинского РАН».

Д.х.н., доц. кафедры медицинской химии и тонкого органического синтеза, химического факультета МГУ им. М. В. Ломоносова

Е.Б. Аверина



Сведения об официальных оппонентах

1. ФИО оппонента: Аверина Елена Борисовна

2. ученая степень и наименование отрасли науки, по которым им защищена диссертация: д.х.н., 02.00.03 – органическая химия

3. список публикаций оппонента:

1. Sedenkova K.N., Andriasov K.S., Stepanova S.A., Gloriov I.P., Grishin Yu.K., Kuznetsova T.S., Averina E.B. Direct Oxidation of Cyclopropanated Cyclooctanes as a Synthetic Approach to Polycyclic Cyclopropyl Ketones // *Eur. J. Org. Chem* - 2018. - V. 7. - P. 879-884.
2. Sedenkova K.N., Andriasov K.S., Kuznetsova T.S., Averina E.B. Oxyfunctionalization of CH₂-Group Activated by Adjacent Three-Membered Ring. *Curr. Org. Synth.* - 2018. - V. 15(4). - P. 515-532.
3. Sedenkova K.N., Averina E.B., Nazarova A.A., Grishin Yu.K., Karlov D.S., Zamoyski V.L., Grigoriev V.V., Kuznetsova T.S., Palyulin V.A. The first AMPA receptor negative modulators based on the tetrahydroquinazoline scaffold. // *Mendeleev Commun.* - 2018. - V. 28(4). - P. 423-425.
4. Sedenkova K.N., Averina E.B., Grishin Yu.K., Kolodyazhnaya J.V., Rybakov V.B., Vasilenko D.A., Steglenko D.V., Minkin V.I., Kuznetsova T.S., Zefirov N.S. Heterocyclization of gem-dichlorocyclopropanes: "Fine tuning" of reactivity towards nitronium triflate. // *Tetrahedron Lett.* - 2017. - V. 58(30). - P. 2955-2958.
5. Sedenkova K.N., Averina E.B., Grishin Yu K., Kolodjashnaja J.V., Rybakov V.B., Kuznetsova T.S., Hughes A., Gomes G.d.P, Alabugin I., Zefirov N.S. Substituent effects on stereoselectivity of dihalocarbene reactions with cyclohexadiene and on the reactivity of bis-dihalocyclopropanes in electrophilic nitrations on route to pyrimidine N-oxides. // *Org. Biomol. Chem.* - 2017. - V. 15(44). - P. 9433-9441.
6. Vasilenko D.A., Averina E.B., Zefirov N.A., Wobith B.T., Grishin Y.K., Rybakov V.B., Zefirova O.N., Kuznetsova T.S., Kuznetsov S.A., Zefirov N.S. Synthesis and antimutic activity of novel 5-aminoisoxazoles bearing alkoxyaryl moieties. // *Mendeleev Commun.* – 2017. – V. 27(3). – P. 228-230.
7. Vasilenko D.A., Averina E.B., Sedenkova K.N., Kuznetsova T.S., Zefirov N.S. Synthesis and application of N-hydroxy(tetrahydrofuran-2-yl)amines. // *Rus. Chem. Bull.* – 2017. – V. 66(11). – P. 1963-1981.
8. Yashin N.V., Averina E.B., Vasilenko D.A., Grishin Yu K., Osolodkin D.I., Palyulin V.A., Kuznetsova T.S., Zefirov N.S. Synthesis of novel non-natural spiro[2.3]hexane amino acids, the conformationally restricted analogs of γ -aminobutyric acid. *Rus. Chem. Bull.* – 2017. – V. 66(8). – P. 1483-1490.

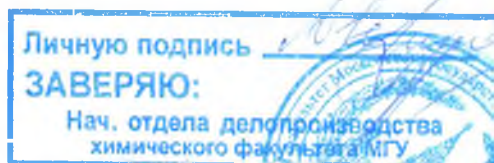
4. полное наименование организации, являющееся основным местом работы на момент написания отзыва: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова

5. занимаемая должность: доцент кафедры медицинской химии и тонкого органического синтеза

Д.х.н., доц. кафедры медицинской химии и тонкого органического синтеза, химического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова



Е.Б. Аверина



Ларионова И.С.



Е.Б.

ОТЗЫВ

Официального оппонента Авериной Елены Борисовны на диссертационную работу Бобровского Сергея Игоревича «Мультикомпонентные трансформации салициловых альдегидов и С-Н кислот», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия

Мультикомпонентные и домино-реакции играют важную роль в развитии синтетических методов органической химии, поскольку позволяют получать из простых исходных соединений сложные молекулы различных структурных типов. Особенно перспективны мультикомпонентные реакции в синтезе полициклических и полиспироциклических гетероциклических соединений, которые являются аналогами природных соединений и используются для создания новых лекарственных препаратов. Возможность проведения таких реакций в отсутствие или в минимальном количестве растворителя, как правило, обеспечивает более высокую скорость протекающих процессов и более высокие выходы конечных продуктов при низких затратах энергии и ресурсов, что отвечает принципам «зеленой химии». Одним из возможных путей синтеза практически значимых гетероциклических соединений является использование мультикомпонентных реакций карбонильных соединений и С-Н кислот. Диссертационное исследование Бобровского С.И. посвящено изучению мультикомпонентных реакций салицилового альдегида и изатина с различными С-Н кислотами и разработке на основе этих реакций препаративных методов синтеза замещенных 2-амино-*H*-хроменов, спирооксииндолов и пирано[3,2-с]хинолинов с использованием принципов «зеленой химии». Отмечу, что хромен (бензопиран) является ключевым фрагментом природных соединений флавоноидов, которые обладают ярко выраженной антиоксидантной активностью, а также могут проявлять противовоспалительное действие, нейропротекторные свойства, использоваться в терапии онкологических заболеваний. Для соединений ряда спирооксииндола и пиранохинолина известно противоопухолевое действие, на их основе также разрабатываются противовирусные и антибактериальные препараты. Таким образом, сочетание эффективности изучаемых синтетических методов и возможности получения при их использовании соединений с ценными свойствами делает выбранную тематику диссертационного исследования, несомненно, **актуальной**.

Диссертационная работа имеет классическую структуру и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения полученных результатов, экспериментальной части, заключения, списка литературы, включающего 109 наименований. Диссертация изложена на 125 страницах, содержит 16 таблиц, 52 схемы и 4 рисунка.

В **Литературном обзоре** (глава 1) систематизированы и обобщены данные о каскадных и мультикомпонентных реакциях салициловых альдегидов с различными С-Н

кислотами, проводимых в условиях классической органической химии, а также в условиях минимального (или отсутствия) растворителя и с использованием электрохимических методов. В обзоре рассмотрена реакционная способность участвующих в конденсации С-Н кислот, таких как малонитрил, эфиры цианоуксусной кислоты, димедон, производные барбитуровой кислоты, пиранонов, пиразолонов и др. Детально проанализировано влияние природы катализаторов на скорость протекания реакций и выходы конечных продуктов, в частности, приводятся данные о применении классических основных катализаторов для генерирования карбанионов, а также твердофазных катализаторов, кислотных катализаторов и ионных жидкостей. Отдельный раздел обзора посвящен электрохимическим методам катализа реакций конденсации альдегидов с С-Н кислотами, которые позволяют проводить синтез соединений, чувствительных к щелочным или кислотным средам. Весьма полезной информацией являются приведенные автором данные о механизмах рассматриваемых реакций, которые позволяют более глубоко понять природу протекающих циклизаций. В заключительной части обзора автор сравнивает различные синтетические методы и делает вывод о наиболее перспективных направлениях изучения реакций конденсации.

На основании анализа литературы и с учетом ранее полученных результатов в лаборатории автор формулирует **цель работы**, которая заключается в детальном исследовании мультикомпонентных трансформаций салициловых альдегидов и С-Н кислот в условиях основного катализа.

Диссертационная работа (глава «Обсуждение результатов») состоит из трех основных частей: (1) изучение мультикомпонентных реакций салициловых альдегидов с малонитрилом и циклическими кетонами; (2) изучение мультикомпонентных реакций изатина, малонитрила и циклических кетонов; (3) изучение мультикомпонентных трансформаций салициловых альдегидов, малонитрила и 4-гидрокси-1-метилхинолин-2(1H)-она.

Основные научно-практические достижения диссертации следующие:

Предложен новый способ проведения мультикомпонентных реакций конденсации салицилового альдегида или изатина с С-Н кислотами, основанный на использовании минимального количества растворителя и основного катализа. В этих условиях автору удалось разработать препаративные методы синтеза неизвестных ранее гетероциклов полициклического и полиспироциклического строения, которые являются чрезвычайно перспективными объектами для изучения различных типов биологической активности. Конкретно впервые были получены следующие структурные типы гетероциклов:

- 2-амино-4-(4-гидрокси-6-метил-2-оксо-2H-пиран-3-ил)-4H-хромен-3-карбонитрилы на основе мультикомпонентной реакции салициловых альдегидов, малонитрила и 4-гидрокси-6-метил-2H-пиран-2-она;

- 4-[2-(дицианометилден)]-2-амино-4*H*-хромены, содержащие карбо- или гетероциклические заместители в хроменовом фрагменте, на основе мультикомпонентной реакции салициловых альдегидов, двух молекул малонитрила и циклических кетонов;

- спиро[индол-3,1'-нафталин]-2',2',4'-трикарбонитрилы на основе мультикомпонентной реакции изатина, двух молекул малонитрила и циклических кетонов;

- пирано[3,2-*c*]хинолины на основе мультикомпонентной реакции салициловых альдегидов, малонитрила и 4-гидрокси-1-метилхинолин-2(1*H*)-она.

Следует отметить, что для всех изученных процессов автору удалось найти условия хемоселективного проведения реакций с образованием в каждом случае единственного продукта с высоким выходом. Образование замещенных спироокениндов протекает диастереоселективно с образованием единственного диастереомера, что особенно важно для соединений с потенциальной биологической активностью. Для всех типов реакций приведены общие схемы образования продуктов. Важным достижением исследования является создание синтетических методов, которые можно использовать для целевого синтеза структур заданного строения с большим разнообразием заместителей из доступных исходных соединений в мягких условиях за короткое время, в некоторых случаях сопоставимое с продолжительностью реакций в условиях микроволнового облучения (3 мин). Кроме того, выделение продуктов реакции отличается простотой и экологичностью (фильтрование и высушивание без использования перекристаллизации и/или хроматографической очистки).

Предлагаемые в работе Бобровского С.И. подходы к получению гетероциклических соединений являются оригинальными и носят общий характер, что показано автором на достаточном числе синтетических примеров.

Достоверность полученных результатов и выводов подтверждается данными комплекса современных физико-химических методов анализа, которые приводятся в **Экспериментальной части**. Структура всех полученных соединений надежно доказана. Предлагаемые методики синтеза оптимизированы подбором наиболее подходящего растворителя, основания, времени и температурного режима реакции, а также способа ее проведения. Строение всех полученных соединений доказано с использованием комплекса современных спектральных методов анализа (ИК, ЯМР ¹H и ¹³C спектроскопии с привлечением двумерных методик, масс-спектрометрии). Кроме того, структура ключевых представителей полученных новых соединений однозначно доказана методом рентгеноструктурного анализа. Состав новых соединений подтвержден данными масс-спектрометрии высокого разрешения или элементного анализа.

Основное содержание работы отражено в 4 статьях, опубликованных в журналах, включенных в перечень научных изданий ВАК РФ, и в 4 тезисах докладов на научных

конференциях. В результате анализа текста диссертации, автореферата и публикаций Бобровского С.И. можно заявить, что **цель работы достигнута** и все *запланированные задачи выполнены*. Автореферат и публикации полностью отражают содержание диссертации.

Принципиальных недостатков в диссертационной работе С.И. Бобровского нет. Тем не менее, некоторые частные замечания и пожелания могут быть высказаны:

- Название диссертации «Мультикомпонентные трансформации салициловых альдегидов и С-Н кислот» не в полной мере отражает объем проделанной работы, т.к. реакции проводились не только с участием салицилового альдегида, но также изатина.

- В литературном обзоре соединения одинаковой общей структуры имеют в разных схемах различные номера, например, структуры **3** и **4**, **9** и **38**; на схемах 6 и 7 приведены одни и те же реагенты и продукты, их можно объединить. Для более удобного восприятия материала выходы продуктов желательно бы привести не только в тексте, но и на схемах.

- В русском тексте диссертации и особенно, автореферата многократно используются англоязычные термины, типа "solvent-free", "on-water", "privileged medicinal scaffolds", которые с легкостью могут быть заменены на русские аналоги.

- В реакциях конденсации с использованием в качестве С-Н кислоты 4-гидрокси-6-метил-2Н-пиран-2-она (схемы 1 и 2 автореферата и диссертации) и 4-гидрокси-1-метилхиолин-2(1Н)-она (схема 9 диссертации) возможны альтернативные направления гетероциклизации с участием гидроксигруппы салицилового альдегида (хроменовый путь) или соответствующего гидроксикетона (нехроменовый путь). На мой взгляд, требуется обсуждение возможности образования альтернативных продуктов в зависимости от различных факторов (кислотности гидроксигрупп, используемого катализатора, растворителя и т.п.).

- В реакциях гетероциклизации с участием изатина образуются спироокенинды сложного строения, для которых один из протонов циклогексенового фрагмента в спектрах ЯМР ¹H наблюдается в необычно сильном поле при δ 0.2-0.5 м.д., при этом мультиплетность сигнала определяется как квадруплет, хотя данный протон имеет КССВ с тремя НЕэквивалентными протонами. С учетом данных РСА и ЯМР спектроскопии следовало бы обсудить структурные особенности образующихся гетероциклов.

- Хотя синтезированные в диссертационной работе гетероциклы, безусловно, представляют интерес для тестирования биологической активности, такие исследования к настоящему времени не проводились. В связи с этим, в выводах не следует писать о предполагаемой биологической активности полученных соединений и сообщать, что «получены би- и трициклические гетероциклические системы, активно взаимодействующие с биологическими рецепторами».

- В работе имеются опечатки, неточности в схемах, например, в схеме 39 литературного обзора, в схемах 6,11 обсуждения результатов.

В целом, несмотря на отмеченные замечания, диссертация представляет собой законченную научно-исследовательскую работу на актуальную тему. Научные результаты, полученные диссертантом, имеют существенное значение для развития синтетических подходов к практически значимым кислород- и азотсодержащим гетероциклам. Работа соответствует паспорту специальности 02.00.03 – Органическая химия в областях исследований: 1. Выделение и очистка новых соединений; 3. Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул; 10. Исследование стереохимических закономерностей химических реакций и органических соединений.

Диссертационная работа Бобровского С. И. по поставленным задачам, уровню их решения, актуальности, научной новизне и практической значимости, безусловно, соответствует требованиям ВАК РФ, предъявляемым к кандидатским диссертациям (п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 г.), а ее автор, **Бобровский Сергей Игоревич** заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 - Органическая химия.

Официальный оппонент:

доктор химических наук

по специальности 02.00.03 – органическая химия,

доцент кафедры медицинской химии и тонкого органического синтеза

Химического факультета МГУ

Аверина Елена Борисовна

И.о. декана Химического факультета

МГУ имени М.В. Ломоносова,

Чл.-корр. РАН, профессор



Калмыков Степан Николаевич

Почтовый адрес: 119991 Москва, Ленинские горы, д. 1

Телефон: +74959391234

Адрес электронной почты: elaver@med.chem.msu.ru

Наименование организации:

ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова»,

Химический факультет

20 ноября 2018 г.