

Директору Федерального
государственного бюджетного
образовательного учреждения науки
Института органической химии им.
Н.Д. Зелинского РАН
Академику Егорову М.П.

ЗАЯВЛЕНИЕ

Я, Чернышев Виктор Михайлович, д.х.н., доцент, профессор кафедры «Химические технологии» ФГБОУ ВО «ЮРГПУ (НПИ) имени М.И. Платова», согласен быть официальным оппонентом диссертационной работы Нечаева Ильи Васильевича на тему *«1-Гидроксииндолизины. Свойства и синтетический потенциал»*, представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – органическая химия в диссертационный совет Д 24.1.092.01 при ФГБУН «Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН».

Д.х.н, профессор



Чернышев В.М.

«19» сентября 2022 г.

Подпись д.х.н.,
профессора Чернышева В.М. заверяю

Ученый секретарь
ученого совета ЮРГПУ (НПИ)



Холодкова Н.Н.

СВЕДЕНИЯ ОБ ОФИЦИАЛЬНОМ ОППОНЕНТЕ

1. ФИО оппонента: Чернышев Виктор Михайлович

2. Ученая степень и наименование отрасли науки, по которой защищена

диссертация: доктор химических наук, 02.00.03 – Органическая химия

3. Список публикаций оппонента (за последние пять лет):

- Chernyshev, V.M.; Ananikov, V.P. Nickel and Palladium Catalysis: Stronger Demand than Ever. *ACS Catal.*, **2022**, *12*, 1180–1200.
- Chernyshev, V.M.; Khazipov, O.V.; Eremin, D.B.; Denisova, E.A.; Ananikov, V.P. Formation and Stabilization of Nanosized Pd Particles in Catalytic Systems: Ionic Nitrogen Compounds as Catalytic Promoters and Stabilizers of Nanoparticles. *Coord. Chem. Rev.*, **2021**, *437*, 213860.
- Chernyshev, V.M.; Denisova, E.A.; Eremin, D.B.; Ananikov, V.P. The Key Role of R–NHC Coupling (R= C, H, heteroatom) and M–NHC Bond Cleavage in the Evolution of M/NHC Complexes and Formation of Catalytically Active Species. *Chem. Sci.*, **2020**, *11*, 6957–6977.
- Чернышев В.М., Кравченко О.А., Анаников В.П. Конверсия растительной биомассы в фурановые производные и устойчивый доступ (sustainable access) к новому поколению полимеров, функциональных материалов и топлив. *Успехи химии.*, **2017**, *86*, 357–387.
- Pasyukov, D.V.; Shevchenko, M.A.; Shepelenko, K.E.; Khazipov, O.V.; Burykina, J.V.; Gordeev, E.G.; Minyaev, M.E.; Chernyshev, V.M.; Ananikov, V.P. One-Step Access to Heteroatom-Functionalized Imidazol(in)ium Salts. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2022**, *61*, e202116131.
- Chernyshev, V.M.; Astakhov, A.V.; Chikunov, I.E.; Tyurin, R.V.; Eremin, D.B.; Ranny, G.S.; Khrustalev, V.N.; Ananikov, V.P. Pd and Pt Catalyst Poisoning in the Study of Reaction Mechanisms: What Does the Mercury Test Mean for Catalysis? *ACS Catal.*, **2019**, *9*, 2984–2995.
- Chernyshev, V.M.; Khazipov, O.V.; Shevchenko, M.A.; Chernenko, A.Yu.; Astakhov, A.V.; Eremin, D.B.; Pasyukov, D.V.; Kashin, A.S.; Ananikov, V.P. Revealing the Unusual Role of Bases in Activation/Deactivation of Catalytic Systems: O–NHC Coupling in M/NHC Catalysis. *Chem. Sci.*, **2018**, *9*, 5564–5577.
- Chernysheva, D.V.; Chus, Y.A.; Klushin, V.A.; Lastovina, T.A.; Pudova, L.S.; Smirnova, N.V.; Kravchenko, O.A.; Chernyshev, V.M.; Ananikov, V.P. Sustainable Utilization of Biomass Refinery Wastes for Accessing Activated Carbons and Supercapacitor Electrode Materials. *ChemSusChem*, **2018**, *11*, 3599–3608.

- Astakhov, A.V.; Khazipov, O.V.; Chernenko, A.Yu.; Pasyukov, D.V.; Kashin, A.S.; Gordeev, E.G.; Khrustalev, V.N.; Chernyshev, V.M.; Ananikov, V.P. A New Mode of Operation of Pd-NHC Systems Studied in a Catalytic Mizoroki-Heck Reaction. *Organometallics*, **2017**, *36*, 1981–1992.
- Savost'yanov, A.P.; Yakovenko, R.E.; Sulima, S.I.; Bakun, V.G.; Narochnyi, G.B.; Chernyshev, V.M.; Mitchenko, S. A. The Impact of Al₂O₃ Promoter on an Efficiency of C₅+ hydrocarbons Formation over Co/SiO₂ Catalysts via Fischer-Tropsch Synthesis. *Catalysis Today*, **2017**, *279*, 107–114.
- Astakhov, A.V.; Soliev, S.B.; Chernyshev, V.M. Metal-Ligand Bond Dissociation Energies in the Ni, Pd, and Pt Complexes with N-heterocyclic Carbenes: Effect of the Oxidation State of the Metal (0, +2). *Russian Chemical Bulletin*, **2020**, Vol. 69, #11, 2073–2081.

Полный список публикаций представлен в системе Scopus по ссылке: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57090009300>

4. Полное наименование организации, являющейся основным местом работы на момент написания отзыва: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Российский государственный политехнический университет (НПИ) им. М.И. Платова»; 346428, Ростовская обл., г. Новочеркасск, ул. Просвещения, 132, ЮРГПУ (НПИ) тел.: 8(86352)55345, e-mail: chern13@yandex.ru

5. Занимаемая должность: профессор кафедры «Химические технологии».

Д.х.н, профессор



Чернышев В.М.

«25» октября 2022 г.

Подпись д.х.н.,
профессора Чернышева В.М. заверяю
Ученый секретарь
ученого совета ЮРГПУ (НПИ)



Холодкова Н.Н.

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора химических наук, профессора Чернышева Виктора Михайловича
на диссертационную работу Нечаева Ильи Васильевича
«1-Гидроксииндолизина. Свойства и синтетический потенциал», представленную на
соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 –
«Органическая химия»

Актуальность избранной темы диссертации

Диссертация И.В. Нечаева посвящена разработке новой методологии синтеза гетероциклических веществ на основе многокомпонентных реакций с участием в качестве ключевых интермедиатов 1-гидроксииндолизинов – лабильных и малоизученных представителей индолизинового ряда.

Многокомпонентные реакции широко применяются в медицинской химии, поскольку они позволяют быстро получать структурно подобные органические молекулы для медико-биологических исследований. Одним из важных преимуществ этой методологии является возможность одnoreакторного синтеза нестабильных полупродуктов и их превращения в стабильные практически востребованные вещества. 1-Гидроксииндолизина могут использоваться в качестве реагентов для синтеза более сложных производных индолизина и других классов соединений, представляющих интерес для медицинской химии и материаловедения. Однако, в связи с низкой стабильностью и сложностью получения, 1-гидроксииндолизина долгое время оставались малоизученными объектами с нераскрытым синтетическим потенциалом. Поэтому разработка методологии, открывающей простой доступ к 1-гидроксииндолизинам с возможностью селективной трансформации этих реагентов без выделения и очистки в стабильные производные, является актуальной задачей для развития химии индолизина.

В этой связи тема диссертации И.В. Нечаева представляется актуальной как в теоретическом, так и практическом отношениях.

Научная новизна полученных результатов

Диссертационное исследование И.В. Нечаева отличается высоким уровнем научной новизны. Обнаружен и исследован ряд новых многокомпонентных реакций 3,3-дифторциклопропен с пиридинами и различными по природе реагентами, которые

протекают с промежуточным образованием 1-гидроксииндолизинов. В процессе этих реакций промежуточные 1-гидроксииндолизины претерпевают различные трансформации с образованием более стабильных молекул, которые сопровождаются образованием новых связей углерод-углерод и углерод-гетероатом, в ряде случаев с раскрытием пиррольного фрагмента индолизиновой системы. Детально исследованы закономерности этих многостадийных реакций, предложены их механизмы. Синтезированы представители новых гетероциклических систем, исследованы их физико-химические свойства и предложены методы постфункционализации.

В итоге разработана новая общая методология синтеза сложных гетероциклических соединений из 3,3-дифторциклопропенов, пиридинов и различных по природе реагентов, ключевой особенностью которой является генерация нестабильных 1-гидроксииндолизинов *in situ* и их трансформация в стабильные молекулы.

Эти научные результаты имеют важное значение для развития химии индолизинов и общей методологии синтеза сложных гетероциклических веществ на основе многокомпонентных реакций с участием 1-гидроксииндолизинов в качестве реагентов.

Практическая значимость полученных результатов

Разработанная методология синтеза гетероциклических веществ на основе многокомпонентных реакций с участием 1-гидроксииндолизинов имеет важное практическое значение для медицинской химии и материаловедения. Преимуществом этой методологии является использование стабильных реагентов вместо лабильных 1-гидроксииндолизинов и возможность быстрого синтеза больших массивов структурно разнообразных молекул для медико-биологических исследований. После соответствующей адаптации, эта методология может иметь перспективы реализации в промышленности. Ряд новых соединений, описанных в диссертации, обладают интересными спектральными свойствами и могут найти применение в качестве красителей и индикаторов. Новые производные 1-гидроксииндолизина, содержащие малеимидный фрагмент, представляют интерес в качестве ковалентных ловушек и сенсоров для применения в биохимии. Некоторые вещества, впервые описанные в диссертации, могут рассматриваться в качестве спиновых меток и антиоксидантов.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, их достоверность

Научные положения и выводы, представленные в диссертации, убедительно обоснованы комплексом выполненных экспериментальных исследований и анализом литературных данных. Эксперименты, описанные в диссертации, выполнены на высоком уровне с применением современных методов исследования и научного оборудования. Структура полученных веществ надежно доказана спектральными методами: ЯМР на ядрах ^1H , ^{13}C , ^{15}N , ^{19}F , ^{29}Si , ^{31}P , включая методы гетероядерной корреляционной спектроскопии, масс-спектрометрия высокого разрешения, хромато-масс-спектрометрия и др. Результаты диссертации опубликованы в форме статей высокорейтинговом научном журнале, в котором статьи подвергаются тщательному рецензированию экспертами высокого класса.

Публикации и апробация работы

Основные научные результаты диссертации опубликованы в форме четырех статей в высокорейтинговом международном журнале *The Journal of Organic Chemistry*, который индексируется системами *Web of Science* и *Scopus* и полностью соответствует требованиям п. 11 Положения о присуждении ученых степеней, а также научные результаты представлены в форме трех докладов на научных конференциях. Следует подчеркнуть, что во всех статьях И.В. Нечаев указан в качестве автора для переписки, что дополнительно свидетельствует о его высоком научном уровне в качестве самостоятельного исследователя.

Публикации полностью отражают основное содержание диссертации.

Соответствие паспорту специальности

Содержание диссертации полностью соответствует паспорту химической отрасли науки специальности 1.4.3 – «Органическая химия», в частности, по следующим пунктам паспорта специальности:

1. Выделение и очистка новых соединений.
2. Открытие новых реакций органических соединений и методов их исследования.
3. Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул.
7. Выявление закономерностей типа «структура – свойство».

Структура и содержание работы

Диссертация написана хорошим русским языком, текст легко читается и довольно тщательно вычитан.

Литературный обзор (глава 1) содержит хорошо структурированный анализ более 100 публикаций, в том числе значительное количество работ последних лет, о применении, методах получения и химических свойствах индолизинов.

В главе 2 обсуждаются полученные авторами результаты, иллюстрирующие широкие возможности разработанной методологии синтеза сложных гетероциклических веществ, основанной на многокомпонентных реакциях пиридинов с 3,3-дифторциклопропенами и другими реагентами. Ключевой стадией этих реакций является формирование нестабильных полупродуктов - 1-гидроксииндолизинов, *in situ*. Набор реакций, в которые автору удалось селективно ввести *in situ* генерируемые 1-гидроксииндолизины, довольно широк: циклоприсоединение к 1,2,4,5-тетразинам с рециклизацией пиррольного фрагмента, окислительные реакции с участием связи C3-N - димеризация, сочетание с тиофенолами, тозилокситропонами и анилинами, окислительная рециклизация с 2-гидрокситиофенолами, а также сочетание с солями диазония, окисление нитроксильными радикалами до 3-оксо-индолизиний-1-олатов, присоединение к акцепторам Михаэля. Кроме того, исследованы реакции некоторых производных 1-гидроксииндолизинов, полученных по разработанной методологии.

В экспериментальной части (глава 3) представлено подробное описание экспериментальных методик и физико-химические характеристики полученных веществ.

В качестве сильных сторон диссертации можно отметить следующее: большой синтетический потенциал разработанной методологии, высокий уровень выполненных экспериментальных исследований, большой массив данных об особенностях реакционной способности и спектральных характеристиках новых гетероциклических веществ, обоснованные рекомендации по возможному практическому использованию полученных соединений.

Замечания и вопросы по диссертации и автореферату

1. В разработанном методе генерирования 1-гидроксииндолизинов предлагается использовать 3,3-дифторциклопропены в качестве предшественников циклопропенонов,

участвующих в гетероциклизации с пиридинами. Однако 3,3-дифторциклопропены сложно назвать легкодоступными реагентами, а преимущества 3,3-дифторциклопропенов перед циклопропенонами в диссертации и автореферате четко не аргументированы. Можно ли для генерирования индолизин-1-олов и их последующей трансформации использовать готовые циклопропеноны?

2. В экспериментальной части встречаются неточности в описании аналитических данных. Например, брутто-формула соединения **11a-D**, полученная на основании данных масс-спектра высокого разрешения, не соответствует предлагаемой структуре (в формуле отсутствует дейтерий). Интегральное количество протонов в спектре ЯМР ^1H соединения **14** отличается от числа протонов в брутто-формуле, найденной из масс-спектра высокого разрешения (29H вместо 31H), без каких-либо пояснений. Наблюдаются также неточности в описании спектральных характеристик ряда других веществ.

3. В некоторых разделах диссертации материал структурирован не вполне удачно. Обсуждение реакций 1-гидроксииндолизинов с участием C3-H связи индолизинового бицикла целесообразно было структурировать по типу предполагаемого механизма - радикальные, электрофильные и т.п., а реакции заместителей обсуждать после рассмотрения реакций базового гетероцикла. Обсуждение хода реакций и предполагаемых механизмов часто перемежается с избыточно подробным обсуждением второстепенных данных об особенностях спектральных характеристик образующихся веществ и деталях их строения (например, разделы 2.1.1, 2.1.2, и некоторые другие).

4. Имеются небольшие недочеты в автореферате. Например, встречаются несоответствия нумерации структур в тексте и на схемах (см. последний абзац на стр. 14 и схему 17, второй абзац на стр. 22 и схемы 28 и 29). На ряде схем не расшифрованы заместители, сложно понять, какое количество веществ было получено в той или иной реакции (например, схемы 4, 15, 17, 19).

Следует, однако, отметить, что эти замечания не являются критическими и не ставят под сомнение достоверность и значимость основных результатов и выводов диссертации.

Заключение

Диссертация Нечаева Ильи Васильевича «1-Гидроксииндолизины. Свойства и синтетический потенциал» является завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи, имеющей важное значение для развития химии индолизина и методологии синтеза сложных гетероциклических веществ на основе многокомпонентных реакций с участием индолизинов. Диссертационная работа по новизне, практической значимости, достоверности результатов и обоснованности выводов удовлетворяет всем требованиям Положения о присуждении учёных степеней (утверждено Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 с изменениями Постановлений Правительства РФ от: 21.04.2016 г. № 335; 02.08.2016 г. № 748; 29.05.2017 г. № 650; 20.03.2021 г. № 426), а её автор, Нечаев Илья Васильевич, заслуживает присуждения учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – Органическая химия.

Официальный оппонент
доктор химических наук
(специальность
«Органическая химия»),
доцент, профессор кафедры
«Химические технологии»
федерального государственного
бюджетного образовательного
учреждения высшего образования
«Южно-Российский государственный
политехнический университет (НПИ)
им. М.И. Платова»



Чернышев Виктор Михайлович

Почтовый адрес: 346428, Ростовская обл.,
г. Новочеркасск, ул. Просвещения, 132,
ЮРГПУ (НПИ)
тел.: 8(86352)55345
e-mail: chern13@yandex.ru

Подпись д.х.н.,
профессора Чернышева В.М. заверяю
Ученый секретарь
ученого совета ЮРГПУ (НПИ)



Н.Н. Холодкова

25.10.2022 г.