

УТВЕРЖДАЮ

Директор Федерального государственного бюджетного учреждения науки

Института органической химии им. Н.Д. Зелинского

Российской академии наук (ИОХ РАН)

академик РАН Егоров М.П.



06 апреля 2021 г.

06.04.2021
~ 12104-164/2171-01

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

на диссертационную работу Реуцкой Елены Юрьевны «**Новый подход к синтезу гетероциклов среднего размера**», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Актуальность темы диссертационного исследования. Азотистые соединения, содержащие в своем составе 8 – 12 членные циклы, а также макроциклические системы являются перспективными кандидатами для создания лекарственных средств. Особенности строения таких соединений, а именно конформационная подвижность и, одновременно, жесткость структуры обеспечивают эффективное связывание с белками-мишенями, повышенную клеточную проницаемость и метаболическую стабильность по сравнению с циклами меньшего размера и линейными аналогами. Однако, циклы среднего размера (ЦСР) остаются синтетически труднодоступными соединениями. Традиционные методы циклизации линейных прекурсоров отличаются низкими выходами и большим числом побочных реакций. Таким образом, разработка новых подходов к синтезу ЦСР, а также модификации уже известных соединений является важной и **актуальной** задачей современной органической химии.

Диссертационная работа Реуцкой Е.Ю. посвящена созданию новых подходов к получению гетероциклов среднего размера, основанных на реакции раскрытия гидратированного имидазолинового фрагмента (“HIRE” – Hydrated Imidazoline Ring Expansion), конденсированного с гетероазепиновой системой, а также изучение закономерностей и особенностей их протекания.

Структура и содержание диссертационной работы. Представленная автором диссертационная работа оформлена в соответствии с требованиями ВАК РФ. Структура и объем диссертации соответствуют требованиям, предъявляемым к квалификационным работам. Диссертационная работа написана по стандартной структуре и состоит из списка использованных сокращений, введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка литературы. Материал диссертации изложен на 213 страницах машинописного текста, включает 81 схему, 30 рисунков и 18 таблиц. Список цитируемой литературы насчитывает 77 источников.

Во **введении** Реуцкая Е.Ю. обосновывает актуальность направления диссертационного исследования, его научную и практическую значимость. Поставленная цель, а также сформулированные на ее основе задачи исследования дают ясное представление о направлении выполненного исследования.

Литературный обзор включает в себя две основные части: обзор методов получения ЦСР, основанных на реакциях расширения циклических систем, а также обзор методов формирования производных ди(гетеро)арен[*b,f*]гетероазепинонов. В первой части литературного обзора представлены реакции фрагментации имидазолинового фрагмента в конденсированных системах, что непосредственно связано с методологией, использованной в диссертационном исследовании. Кроме того, автором рассмотрены реакции встраивания боковой цепи в циклическую систему за счет реакции трансамидирования. Во второй части представлен систематизированный обзор методов формирования производных

ди(гетеро)арен[*b,f*]гетероазепинонов, опубликованных за последние 10 лет. Обзор хорошо структурирован и логично представлен в соответствие с целью и задачами, поставленными в работе. На основании проведенного анализа литературных данных Реуцкая Е.Ю. делает вывод о том, что реакции фрагментации, как и реакции встраивания боковой цепи на примере циклов обычного размера (5 – 7 членных) практически не изучены. В качестве наиболее удобного и эффективного протокола формирования исходных ди(гетеро)арен-конденсированных гетероазепиноновых систем выбран протокол, основанный на тандемных реакциях с участием 1,5-биснуклеофильных субстратов.

Глава 2 (обсуждение результатов) посвящена рассмотрению результатов экспериментальных исследований, проведенных Реуцкой Е.Ю. в рамках своей диссертационной работы. В первой части описывается предложенный Реуцкой Е.Ю. подход к получению 10 – 12 членных гетероциклов, исходя из *N*-аминоалкильных производных ди(гетеро)аренгетероазепинонов. Автор предполагает, что данная реакция протекает через стадию образования гидратированного имидазолинового интермедиата и его *гомо*-аналогов, а также показывает, что на скорость исследуемого превращения в большей мере влияет длина аминоалкильной боковой цепи, нежели гетероатом в гетероазепиновом цикле.

Во второй части обсуждения результатов автор приводит данные исследования по использованию в реакции “HIRE” производных 4-метил-11-циклопропил-5,11-дигидро-6*H*-дипиридо[3,2-*b*:2',3'-*e*][1,4]дiazепин-6-она, являющегося противовирусным препаратом Невирапин. Особенностью разработанного подхода стала возможность формирования исходного имидазолинового субстрата по двухстадийному протоколу с использованием *N*-аминоэтанола в качестве синтетического предшественника. Это привело автора к идее использовать *N*-замещенные аминоспирты для получения ключевых *N*-активированных имидазолиновых прекурсоров для реакции “HIRE” в третьей части главы 2. Также в этом разделе Реуцкой Е.Ю.

показано, что в зависимости от электронных эффектов заместителей реакция “HIRE” может протекать по двум путям: расширению оксазепинового цикла и формированию ЦСР, либо приводить к выбросу боковой аминоалкильной цепи и сохранению оксаепинового фрагмента.

Изучение кинетических закономерностей протекания реакции “HIRE” на примере модельных *N*-ацильных производных *N*-арил-/гетероарил-этилендиамина приведено в четвертой части обсуждения результатов. Показано, что ключевым фактором, определяющим скорость миграции арильного фрагмента (реакции внутримолекулярного трансамидирования) является природа заместителей в арильном фрагменте при атоме азота, а лимитирующей стадией реакции является образование *N*-анионного интермедиата.

В завершающей части обсуждения результатов автором приведено сравнительное исследование реакционной способности *N*-аминоалкильных производных тиазепинонов и тиазепинон-диоксидов. Показано, что скорость реакции окисленных субстратов в среднем в 15 раз выше, чем у их неокисленных аналогов.

В **Экспериментальной части** Реуцкая Е.Ю. подробно описывает методики получения всех описанных в работе соединений. Для полученных продуктов приведены их спектральные данные ЯМР ^1H и ^{13}C , а также данные масс-спектрометрии высокого разрешения. Кроме того приведены методики проведения кинетических экспериментов и кристаллографические данные для некоторых соединений.

Выводы четко сформулированы и полностью отражают результаты, полученные в рамках выполнения данной диссертационной работы.

Автореферат представляет собой сжатое изложение результатов диссертации Реуцкой Е.Ю. и полностью соответствует диссертационной работе.

Научная новизна и практическая значимость работы. В результате исследований, выполненных в рамках данной диссертационной работы были разработаны новые методы синтеза замещенных диаренокс-/тиазепинонов с *N*-аминоалкильной боковой цепью и производных диарен[1,4]оксазепин-11(10*H*)-онон. Впервые показана возможность формирования ЦСР на основе реакции “HIRE” исходя из диаренокса-/тиазепинонов, содержащих при атоме азота аминоалкильную цепь, диазепиновых субстратов, конденсированных с имидазолиновым фрагментом, производных оксазепинов и *N*-замещённых аминоспиртов, а также *N*-аминоалкильных производных [1,4]тиазепин-5-он-1,1-диоксидов. На основе разработанных подходов получен ряд неописанных ранее ди(гетеро)арен-конденсированных гетероциклов среднего размера, содержащих 10 – 12 членный гетеролактамный фрагмент. На модельных системах установлены закономерности протекания реакции “HIRE” в лактамах, содержащих при атоме азота аминоалкильную боковую цепь, показано ключевое влияние заместителей в арильном фрагменте при *N*-атоме на скорость и путь протекания исследуемой реакции.

Разработанные автором подходы могут стать важным инструментом в арсенале современного органического синтеза и существенно увеличить доступность потенциально биологически активных азотистых ЦСР. Результаты исследования кинетических закономерностей протекания реакции “HIRE” и её субстратной специфичности позволят в дальнейшем прогнозировать поведение различных производных лактамов в данном превращении, а также возможность протекания реакции на неизученных ранее субстратах.

Достоверность основных положений и выводов. Экспериментальные работы и аналитические исследования выполнены на современном оборудовании, обеспечивающем получение надежных данных. Состав и структура полученных в ходе выполнения диссертационной работы соединений надежно установлены с помощью современных физико-химических методов анализа: спектроскопии ЯМР ¹H и ¹³C, масс-

спектрометрии высокого разрешения. Отдельно стоит отметить большое число выполненных рентгено-структурных исследований для полученных продуктов. Кроме того, для контроля протекания реакций и кинетических исследований использовались методы высокоэффективной обращенно-фазовой жидкостной хроматографии и УФ-спектрофотометрии. Таким образом, достоверность полученных результатов не вызывает сомнений.

По теме диссертации автором опубликовано 4 статьи в рецензируемых научных журналах мирового уровня, а также 1 глава в книге, отвечающих требованиям ВАК. Результаты работы были апробированы на нескольких всероссийских и международных профильных научных конференциях. Содержание публикаций в полной мере соответствует содержанию диссертационной работы. Выводы из диссертационной работы являются обоснованными и отражают основные результаты проведенного исследования.

По диссертации можно высказать следующие **комментарии и замечания:**

1) Название работы имеет слишком общий характер, в то время как в работе представлен относительно ограниченный круг структурного разнообразия продуктов. Работа имеет отношение исключительно к дважды бензанилированным 10-12 членным гетеролактамам.

2) В случае реакций с выходами продуктов расширения циклов ниже 40%, что может выступать в качестве побочных продуктов?

3) При исследовании кинетических закономерностей протекания реакций автор говорит о псевдопервом порядке реакции, в то время как совершенно очевидно, что данные реакции протекают в несколько стадий. В связи с этим, как можно говорить о псевдопервом порядке?

4) Что является движущей силой реакции "HIRE"?

5) В главе 2.5 показано сравнение скоростей реакции тиазепинов с соответствующими сульфонами. При этом не приводятся исследований, относительно сульфоксидов. Почему?

6) В работе присутствует некоторая путаница в нумерации соединений. Так, одинаковым соединениям в главах 2.1 и 2.5 присвоены разные номера.

7) В работе присутствует ряд опечаток и пунктуационных ошибок, например на стр. 54 в слове монокристаллы (пропущена одна буква л), на стр. 56 – опечатка в слове соответственно (пропущена буква в), на стр. 76 – в слове реакции (два раза повторяется буква р).

Сделанные замечания не снижают значимости полученных результатов и, в целом, не влияют на общую положительную оценку работы Реуцкой Е.Ю.

Заключение по работе. Диссертационное исследование Реуцкой Е.Ю. является завершенной научной работой, выполненной на высоком теоретическом и экспериментальном уровне. Основные результаты и выводы работы логичны, сделаны на обширном экспериментальном материале и не вызывают сомнений. Работа по своей актуальности, научному уровню, объему выполненных исследований, новизне полученных результатов и их значимости для фундаментальной науки и практики полностью удовлетворяет всем требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук в соответствии с пунктами 9-14 «Положения о присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (с изменениями от 21 апреля 2016 г. № 335), а её автор, Реуцкая Елена Юрьевна, заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Отзыв подготовлен доктором химических наук (по специальности 02.00.03 – Органическая химия), ведущим научным сотрудником, руководителем Лаборатории органических и металл-органических азот-кислородных систем (группа № 9) Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского» Российской академии наук Сухоруковым Алексеем Юрьевичем.

Отзыв рассмотрен и утвержден на коллоквиуме Лаборатории органических и металл-органических азот-кислородных систем (группа № 9) Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского» Российской академии наук протокол № 2 от 01 марта 2021 г.

Ведущий научный сотрудник,
руководитель Лаборатории органических
и металл-органических азот-кислородных систем
Федерального государственного
бюджетного учреждения науки
«Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского»
Российской академии наук (ИОХ РАН),
д.х.н., доцент Сухоруков Алексей Юрьевич



Юридический адрес ведущей организации:
119991, г. Москва, Ленинский проспект, 47
Тел.: +7 499 137-29-44
Факс: +7 499 135-53-28
e-mail: secretary@ioc.ac.ru

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

Ученый секретарь ИОХ РАН, к.х.н.



И.К. Коршевец