

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию Сальниковой Татьяны
Владиславовны «Исследование мультикомпонентных реакций 5-фенил-4-
этоксиарбонил-1Н-пиррол-2,3-дионов», представленную на соискание
ученой степени кандидата химических наук по специальности
02.00.03 – Органическая химия

Актуальность работы. Разработка устойчивых, экологически безопасных методов создания многофункциональных молекул является одним из важных направлений развития органического синтеза. Это, прежде всего, реакции, которые, являются важным аспектом зеленой химии. Они привлекают внимание синтетиков из-за экологичности, низкой стоимости, простых процедур обработки, высокой скорости реакции и высоких выходов. Однако эти подходы для органической химии являются достаточно редкими. Причинами этого является малая растворимость органических реагентов в воде. Другим подходом для решения этой задачи является разработка эффективных методов получения многофункциональных сложных продуктов с использованием простых реагентов. В этом отношении мощным синтетическим инструментом являются мультикомпонентные реакции. В этих реакциях три или более реагентов взаимодействуют в условиях одностадийного синтеза, в результате этого формируется относительно сложные молекулярные структуры. Такой подход к организации органического синтеза имеет ряд преимуществ. Эти преимущества, заключаются в обеспечении структурного разнообразия, молекулярной сложности, использовании принципов атомной экономии. Наиболее известные мультикомпонентные реакции использовались в качестве популярных инструментов в таких органических реакциях, как реакция Манниха, реакция Биджинелли, реакция Уги, синтез Штрекера, синтез Ганча, реакция Гевальда, реакция Вильгеродта – Киндлера.

Исследование, проведенное диссидентом, позволило расширить группу мультикомпонентных реакций и включить в список удобных и активных реагентов для подобных превращения 1Н-пиррол-2,3-дионы. Особенностью реакционной способности 1Н-пиррол-2,3-дионов является присутствие трех электронодефицитных центров в молекуле. Как и прогнозировал диссидент, такое многообразие активных центров, привело к осуществлению различных направлений их взаимодействия с нуклеофилами и получению ряда новых гетероциклических систем, ключевым фрагментом которых являются спиро[пиран-4,3'-пирролы], фуро[3,2-*b*]пирролы, спиро[пиридин-4,3'-пирролы], спиро[инден-1,2-*b*]хинолин-10,3'-пирролы], спиро[инден-1,2-*b*]пиридин-4,3'-пирролы], спиро[инден-1,2-*b*]изоксазоло[4,3-*e*]пиридин-4,3'-пирролы], спиро[инден-1,2-*b*]пиразоло[4,3-*e*]пиридин-4,3'-пирролов], спиро[хромено[4,3-*b*]хромен-7,3'-пирролов], спиро[пиррол-3,9'-ксантенов] и спиро[бензо[*b*]ксантен-12,3'-пирролов], а также 4,4-бис(инден-3-ил)пирролов и 4,4-бис(фуран-3-ил)пирролов. Важным моментом является то, что реакции 1Н-пиррол-2,3-дионов позволяют включать в структуру гетероциклов перспективный с медицинской точки зрения 1Н-пиррол-2,3-дионовый фрагмент, содержащийся в таких алкалоидах, как клаузенамид, отеромицин и

тетрамовые кислоты. И это позволяет ожидать проявления биологической активности для полученных гетероциклических соединений. Таким образом, исследование мультикомпонентных реакций 1Н-пиррол-2,3-дионов, безусловно, актуальная и важная задача современной органической химии.

Актуальность проведенного докторантом исследования подтверждается также многочисленными престижными грантами и программами, при поддержке которых выполнялась работа – Это проект Минобрнауки России (проект №4.6774.2017/8.9), Министерства образования Пермского края (конкурс научных школ, конкурс МИГ), Совета по грантам Президента РФ (грант № МК-1657.2017.3) и РФФИ (гранты 14-03-31765, 16-43-590357, 16-43-590613).

Целью работы является выявление закономерностей поведения 5-фенил-4-этоксикарбонил-1Н-пиррол-2,3-дионов в мультикомпонентных реакциях с различными нуклеофильными реагентами.

Структура докторантской работы и ее содержание Структура работы является традиционной. Докторантия изложена на 191 странице машинописного текста и включает все необходимые разделы - введение, обзор литературы, обсуждение результатов собственных исследований, методики проведения экспериментов и описание синтезированных соединений, списка литературы, включающим 128 наименований. В докторантии приведены 106 схем и 18 рисунков.

Во введении обоснована актуальность исследования, сформулирована его цель, задачи, научная новизна, практическая значимость.

Первая глава включает обзор литературы (23 стр.) и посвящена систематизации литературных данных по мультикомпонентным превращениям бензо[*b*]аналогов 1Н-пиррол-2,3-дионов – изатинов, а также имеющимся в литературе немногочисленным данным по мультикомпонентным превращениям моноциклических 1Н-пиррол-2,3-дионов. Текст обзора логически структурирован и охватывает результаты, представленные в 90 литературных источниках, 75 из которых опубликованы за последние 10 лет. В заключении литобзора, автор делает анализ результатов, полученных ранее в виде схемы, что является важным при выборе в дальнейшем направлений исследования, выборе реагентов и условий реакции. Литературный обзор отражает текущее состояние исследований в этом направлении и дает четкое представление о новизне и актуальности выбранной докторантом темы.

Вторая глава докторантии посвящена обсуждению результатов собственного исследования, направленного на изучение трехкомпонентных и псевдотрехкомпонентных реакций 4-этоксикарбонил-1Н-пиррол-2,3-дионов с различными комбинациями С-нуклеофильных реагентов. Детальное исследование реакций 4-этоксикарбонил-1Н-пиррол-2,3-дионов с малононитрилом и енолами позволило установить влияние структуры исходных реагентов и условий реакции на направление атаки нуклеофильного агента и последующих превращений и получить

новые спироциклические и продукты с участием С3 и С5-атомов этого гетероцикла. Безусловно, интересным моментом исследования является псевдотрехкомпонентное превращение 5-фенилпроизводных 1Н-пиррол—2,3-дионов с енолами, в котором в зависимости от условий реакции (AcOH или TEA) и структуры енола могут участвовать все три активных С-электрофильных центра. Таким образом, варьируя структуру исходных реагентов и условия реакции, диссертант продемонстрировал большой синтетический потенциал 1Н-пиррол—2,3-дионов. При изучении реакций широко использовался ВЭЖХ-МС, что позволило определить содержание и минорных продуктов, сделать более корректные выводы, что существенно повысило уровень исследований.

Результаты биологического скрининга (противомикробные свойства и анальгетическая активность) выявили соединения для углубленных фармакологических испытаний.

Экспериментальная часть содержит описание методик, использованных для синтеза полученных соединений и описание их спектральных и физико-химических характеристик.

В заключении диссертант проводит детальный анализ и систематизирует полученные результаты в виде выводов, а также представляет схему обнаруженных превращений с участием различных активных центров в молекуле 1Н-пиррол—2,3-дионов в зависимости от строения исходных реагентов и условий проведения реакций.

Научная новизна. Диссидентом были впервые разработаны и детально исследованы реакции 5-фенил-4-этоксикарбонил-1Н-пиррол-2,3-дионов в мультикомпонентных превращениях с различными комбинациями нуклеофильных реагентов: малононитрилом и енолами, с двумя молекулами енолов, с малононитрилом и енаминами, с енаминами и енолами. Полученные результаты расширили сферу мультикомпонентных реакций, позволили определить закономерности взаимодействия 5-фенил-4-этоксикарбонил-1Н-пиррол-2,3-дионов с нуклеофильными реагентами, осуществить синтез потенциальных биологически активных соединений.

Практическая значимость. Диссидентом разработаны удобные методы синтеза сложных трициклических систем, многие из которых имеют спироциклических фрагмент. Предлагаемые методы просты в исполнении и могут найти применение как preparativные в синтетической органической химии. Среди полученных продуктов обнаружены соединения, проявляющие анальгетическую и противомикробную активность.

Степень обоснованности и достоверности. Диссертация Сальниковой выполнена на высоком научном уровне. Достоверность полученных результатов и сделанных выводов обусловлена воспроизводимостью экспериментальных данных, применением современных методов проведения синтетических процедур и методов доказательства строения, полученных соединений (ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопия, ИК-спектроскопия, масс-спектрометрия, PCA).

Апробация работы. Результаты работы были представлены на трех Всероссийских конференциях с международным участием (Пермь, 2016, 2017, Екатеринбург, 2018), на международной конференции «Успехи синтеза и комплексообразования» (Москва, 2019), опубликованы 8 статей в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК, получен 1 патент РФ.

При прочтении работы возникли следующие замечания:

1. В литературном обзоре в схемах отсутствует информация о продолжительности реакции и выходах, а в случае нескольких заместителей в структуре продукта не указано количество полученных примеров. Отсутствие этих данных ограничивает представление о протекании реакции, области применения и технологичности.
2. В литературном обзоре нет нумерации соединений. Не совсем удобно, ни для читателей, ни для докторанта, который вынужден писать достаточно большие названия соединений.
3. В начале главы «Обсуждение результатов», на мой взгляд, не хватает описания особенностей реакционной способности 1Н-пиррол—2,3-дионов, и обсуждения выбора реагентов и условий реакций исходя из имеющихся литературных данных.
4. С какой целью проводилось подробное описание структуры полученных соединений с помощью данных PCA? Обычно это делается в том случае, если важно для их последующего специфического использования. Из описания трудно представить имеющиеся внутримолекулярные и межмолекулярные взаимодействия. Если это важно, то лучше сделать в виде рисунка кристаллической упаковки.

Вопросы:

1. Приведенные в литературного обзоре данные показывают, что предпочтительными растворителями для мультикомпонентных превращений подобного типа является, прежде всего, толуол, в меньшей степени диоксан и хлороформ. В диссертационной работе исследования начинаются с реакций, проводимых в ацетонитриле. Чем это обусловлено? На чем основан выбор условий в тех случаях, когда оптимизация не проводилась?
2. Псевдомультикомпонентная реакция с димедоном (Схема 2.26) проводилась в смеси толуола и уксусной кислоты. На чем основан ваш выбор условий в этом случае? Почему меняется направление реакций в случае использования уксусной кислоты?
3. Проводилась ли количественная оценка активности электрофильных центров 1Н-пиррол—2,3-дионов?

Заключение. Указанные замечания не влияют на общее положительное впечатление от диссертационной работы Сальниковой Татьяны Владиславовны. Автором проведено актуальное исследование, выполненное на высоком экспериментальном и теоретическом уровне. Автorefерат и публикации соответствуют основному содержанию диссертации.

Диссертационная работа Сальниковой Татьяны Владиславовны «Исследование мультикомпонентных реакций 5-фенил-4-этоксиарбонил-1Н-пиррол-2,3-дионов» представляет собой законченную научно-квалификационную работу, в которой содержится решение научной задачи, имеющей большое значение для органической и гетероциклической химии. По поставленным задачам, уровню их решения, актуальности и научной новизне диссертация Сальниковой Татьяны Владиславовны отвечает требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям и отвечает критериям, изложенным в п. 9 Положения о присуждении ученых степеней в УрФУ, а ее автор Сальникова Татьяна Владиславовна, несомненно, 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,
профессор

Эле

Бельская Наталия Павловна
06 ноября 2020 г.

Должность:

Профессор кафедры технологии органического синтеза, Химико-технологического института, ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б. Н. Ельцина»,
620002, г. Екатеринбург, ул. Мира, 28, тел. тел. 8 (843) 272-73-44,
Адрес электронной почты: n.p.belskaya@urfu.ru

Подпись Бельской Наталии Павловны заверяю:

Ученый секретарь

ФГАОУ ВПО Федеральный университет им. Первого президента России Б.Н. Ельцина



Б.Н.)