

О Т З Ы В

официального оппонента на диссертационную работу
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.

Разработка методов синтеза гетероциклических соединений является одним из важных направлений в органической химии. Целью настоящего исследования явилось изучение возможности синтеза гетероциклических соединений на основе 5-фенил-4-этоксиарбонил-1Н-пиррол-2,3-дионов с использованием мультикомпонентных реакций. Мультикомпонентные реакции имеют ряд преимуществ перед последовательным проведением реакций, в том числе из-за отсутствия необходимости выделения промежуточных соединений, увеличение выхода целевых соединений. В связи с этим, актуальность исследования, проведенного Сальниковой Т.В. и направленного на использование 5-фенил-4-этоксиарбонил-1Н-пиррол-2,3-дионов в мультикомпонентных реакциях с нуклеофилами, не вызывает сомнений. Важность проведенного исследования обусловлена и практической значимостью полученных соединений. Следует также отметить, что выполненная работа является продолжением систематических фундаментальных исследований по синтезу и изучению свойств диоксогетероциклов, проводимых в Пермском государственном национальном исследовательском университете. То, что ранее псевдо-трехкомпонентные реакции 5-фенил-4-этоксиарбонил-1Н-пиррол-2,3-дионов с енолами, а также трехкомпонентные реакции 5-фенил-4-этоксиарбонил-1Н-пиррол-2,3-дионов с енаминалами и енолами были изучены на единичных примерах, никак не снижает актуальность проведенного Сальниковой Т.В. исследования.

Диссертационная работа Сальниковой Т.В. изложена на 191 страницах и состоит из введения (5 стр.), литературного обзора с обобщающим Заключением по литературным данным (Глава 1, 23 стр.), обсуждения полученных результатов (Глава 2, 77 стр.), экспериментальной части (Глава 3, 58 стр.), в которую включены данные по исследованию биологической активности ряда синтезированных соединений (2 стр.), Заключения (5 стр.), списка сокращений (1 стр.) и списка цитируемой литературы, включающего 128 наименование зарубежных и отечественных авторов (18 стр.), в которой включены публикации соискателя.

В литературном обзоре, который соответствует теме проведенного исследования, рассмотрены литературные данные по мультикомпонентным превращениям изатинов, а также немногочисленные данные по мультикомпонентным превращениям моноциклических 1Н-пиррол-2,3-дионов. В заключение соискателем отмечается, что в отличие от

изатинов, 5-фенил-4-этоксикарбонил-1*H*-пиррол-2,3-дионы имеют два дополнительных электронодефицитных центра (атом углерода в положении 5 пирролдионового цикла и этоксикарбонильную группу), что позволяет ожидать возможность реализации новых направлений реакций с нуклеофильными реагентами (по сравнению с изатинами) и, следовательно, образования новых гетероциклических систем.

В главе 2 приведены результаты, полученные Сальниковой Т.В., и начинается эта глава с синтеза производных 5-фенил-4-этоксикарбонил-1*H*-пиррол-2,3-диона, которые в дальнейшем были вовлечены в многочисленные мультикомпонентные реакции. Показано, что взаимодействие производных 5-фенил-4-этоксикарбонил-1*H*-пиррол-2,3-диона и малононитрила с 3-оксобутаноатами (или 2-гидроксинафталин-1,4-дионом, или циклопентан-1,3-дионом, или тетроновой кислотой, или 2,4-дигидро-3*H*-пиразол-3-онами, или 4-гидроксихинолин-2(1*H*)-онами) приводит к соответствующим спиропроизводным пирролопирана в результате взаимодействия реагентов по третьему положению пирролдиона и последующей внутримолекулярной циклизации. В случае с 4-гидроксихинолин-2(1*H*)-онов была обнаружена конкурентная реакция, в которой происходит присоединение малононитрила и енола к атомам углерода пирролдиона в положениях 5 и 3 соответственно. В подобrанных условиях конкурентная реакция 5-фенил-4-этоксикарбонил-1*H*-пиррол-2,3-диона и малононитрила была осуществлена, кроме 4-гидроксихинолин-2(1*H*)-онов, с 2-гидроксинафталин-1,4-дионом и тетроновой кислотой с образованием производных 2-цианопропанамидов.

Установлено, что псевдо-трехкомпонентное взаимодействие 5-фенил-4-этоксикарбонил-1*H*-пиррол-2,3-дионов с двумя молекулами енола (димедоном или 2-гидроксинафталин-1,4-дионом, или 4-гидроксикумарином – представителям шестичленных карбоциклических енолов) при нагревании в толуоле в присутствии уксусной кислоты приводит к соответствующим аннелированным фуранопирролам. Таким образом, эта реакция протекает с участием трех электронодефицитных атомов углерода в положениях 3, 4 и 5 пирролдионового цикла. Показано, что изменение условий реакции, а именно нагревание 5-фенил-4-этоксикарбонил-1*H*-пиррол-2,3-дионов с двумя молекулами 2-гидроксинафталин-1,4-диона в толуоле в присутствии триэтиламина приводит к соответствующим спиросочлененным пирроло-пиранам.

Найдено, что псевдо-трехкомпонентное взаимодействие 5-фенил-4-этоксикарбонил-1*H*-пиррол-2,3-дионов с двумя молекулами пятичленных карбоциклических енолов (индан-1,3-дионом или тетроновой кислотой) при нагревании в толуоле в присутствии уксусной кислоты приводит к образованию продуктов присоединения молекул енола по атому углерода пирролдиона в положении 3 без последующей циклизации.

В продолжение исследований, было изучено трехкомпонентное взаимодействие, включающее 5-фенил-4-этоксикарбонил-1*H*-пиррол-2,3-дион, малонитрил и енамин (диметил 2-аминомалеат или 3-амино-5,5-диметилциклогекс-2-енон). Показано, что в результате этой реакции образуются соответствующие спиросочлененные пирроло-пиридины.

Установлено, что при взаимодействии пирролдиона и индан-1,3-диона с енамином (3-амино-5,5-диметилциклогекс-2-енона или 3-амино-1-фенилбут-2-ен-1-оном, или 3-амиnobут-2-енонаитрилом, или 5-амино-3-метилизоксазолом) кипячением реагентов в *n*-ксилоле в присутствии уксусной кислоты также образуются спиросочлененные пирроло-пиридины.

Однако при взаимодействии 5-фенил-4-этоксикарбонил-1*H*-пиррол-2,3-дионов, кумарином и 3-амино-5,5-диметилциклогекс-2-ен-1-онами кипячением реагентов в *n*-ксилоле в присутствии уксусной кислоты образуются спиросочлененные пирроло-пираны, а не спиросочлененные пирроло-пиридины. Аналогично, взаимодействием 5-фенил-4-этоксикарбонил-1*H*-пиррол-2,3-дионов, димедона (или 2-гидроксинафталин-1,4-диона) и 3-амино-5,5-диметилциклогекс-2-ен-1-онов получены спиросочлененные пирроло-пираны.

Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений, выводы вполне обоснованы. Для доказательства строения синтезированных соединений использованы методы ЯМР (^1H и ^{13}C), ИК-спектроскопии; состав продуктов реакций подтвержден элементным анализом. В работе активно использовался метод ВЭЖХ-МС. Для установления строения синтезированных соединений использовался достаточно широко метод РСА. Полученные результаты представляют научный и практический интерес. Показано, что ряд соединений обладают выраженной противомикробной в отношении культуры золотистого стафилококка, превышающей активность препарата сравнения – диоксидина. Установлено, что производные этил 7,7-диметил-2',9,11-триоксо-5'-фенил-1',2',5,6,7,8,9,11-октагидро-спиро[индено[1,2-*b*]хинолин-10,3'-пиррол]-4'-карбоксилата достоверно проявляют анальгетическую активность и одно из соединений можно рекомендовать для углубленных фармакологических испытаний. По материалам диссертационной работы опубликованы 8 статей, из которых 7 статей в «Журнале органической химии» и статья в “Tetrahedron Letters”, рекомендованных ВАК РФ, получен патент РФ. Материалы диссертационной работы Сальниковой Т.В. прошли апробацию на двух Всероссийских конференциях с международным участием (2016 и 2017 г.) и двух Международных конференциях (2018 и 2019 г.).

Принципиальных замечаний по диссертационной работе Сальниковой Татьяны Владиславовны нет. Есть вопросы и небольшие замечания.

1. Так, необходимо пояснить, на чем основывалось отнесение сигналов атомов углерода в соединениях **7а,б** для атомов углерода лактамной, лактонной и сложноэфирной групп (стр. 42), а в соединениях **14а,б** для атомов углерода амидной, лактамной и сложноэфирной групп (стр. 55), так как разница в химсдвигах составляет 16 м.д. для соединений **7а,б** и всего 6 м.д. для соединений **14а,б**.

2. Вряд ли правильно называть «циклическим енамином» (стр. 95) 5-амино-3-метилизоксазол?

3. Не согласен с утверждением, что «...соединения **5-7,9,11**, образующиеся в результате протекания реакции пирролдионов 2 с малононитрилом и енолами, представляют интерес с медицинской точки зрения...» (стр. 62, глава 2.2.8). На мой взгляд, не менее интересными с этой точки зрения в этом же разделе являются соединения **12-19**.

4. Говорится, что «...ввиду пространственной удаленности атома углерода в положении 4 для нуклеофильной атаки гидроксильной группой индантиона (тетроновой кислоты), происходит отщепление данной молекулы ... с последующим присоединением к атому углерода в положении 3.» (стр. 76 и стр. 79). Как пространственная удаленность влияет на протекание реакции отщепления?

5. На мой взгляд, не совсем правильно приводить соли аминов в виде AcONH₃R, тем более, что реакции проводили с аминами с добавлением уксусной кислоты (стр. 33). Это же замечание относится и к ацетату триэтиламмония (стр. 30).

6. Опечаток практически нет. Тем не менее. Так, например, ошибка в обобщенном названии соединений **20а-г** (стр. 63, «-1,2,3,4,5,6,7,8,8b-октагидро-») «перекочевала» в названия этих соединений в экспериментальной части (стр. 131-133). В экспериментальной части для соединения **37е** (стр. 161) приведено название **37д**, видимо, это - результат операции “copy-paste” без последующего внесения изменений.

7. В диссертационной работе, за исключением работ соискателя, ссылки на статьи из «Журнала органической химии» (ссылки 79, 80, 82-84, 86, 87,89) и «Известия АН. Серия химическая» (ссылка 34) приведены только на переводные (английские) версии без указания ссылок на русскоязычные оригинальные статьи. Есть и исключения (ссылка 88). Считаю, что в «Списке литературы» необходимо приводить ссылки первоначально на оригинальные версии, а затем на переводные (английские) версии, как это принято, например, правилами «Журнала органической химии». Кроме этого, в «Списке литературы», за редким исключением, приводятся полные названия журналов, а не сокращенные.

Все высказанные замечания и вопросы не затрагивают значимости и достоверности полученных результатов, обоснованности выводов.

Полученные результаты могут быть использованы в Институте органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН (г. Москва), Московском государственном университете им. М.В. Ломоносова, Санкт-Петербургском государственном университете, Институте органической химии УНЦ РАН (г. УФА), Институте органического синтеза УрО РАН (г. Екатеринбург), Новосибирском институте органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, Институте физической органической химии Ростова-на-Дону и в других организациях, где проводятся исследования по синтезу и изучению свойств гетероциклических.

Автореферат и опубликованные работы соответствуют содержанию диссертации. В целом, по своей актуальности, объему, уровню, научной и практической значимости рецензируемая работа является научно-квалификационной и, безусловно, соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, и соответствует критериям, изложенным в пп. 9-11 Положения о присуждении ученых степеней в УрФУ, а ее автор - Сальникова Татьяна Владиславовна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Доктор химических наук (02.00.03 – органическая химия),
доцент, главный научный сотрудник
лаборатории гетероциклических соединений

Тихонов Алексей Яковлевич

ФГБУН И
Новос
тел.: 8
e-mail:

химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН
г. 9,

ноября 2020 г.

Подпись д

Зам. директ

к.х.н.

Суслов Е.В.

