

Отзыв

официального оппонента, д.х.н., профессора Фисюка Александра Семёновича на диссертацию Третьякова Никиты Алексеевича «Синтез 8-ароил-3,4-дигидро-1Н-пирроло[2,1-с][1,4]оксазин-1,6,7-трионов и исследование их химических превращений», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности

1.4.3. – Органическая химия

2,3-Фурандионы, 2,3-пирролдионы являются реакционноспособными соединениями. Их взаимодействие с нуклеофилами протекают, как правило, в мягких условиях. Наличие функциональных групп в цикле делает возможным протекание каскадных превращений с образованием сложных гетероциклических структур, представляющих интерес как потенциальные биологически активные соединения. Все это отвечает подходам «зеленой химии» и делает актуальными исследования в области синтеза и изучения свойств этих соединений.

Работа Третьякова Никиты Алексеевича посвящена изучению превращений пирроло[2,1-с][1,4]оксазин-1,6,7-трионов при действии моно- и бинуклеофилов.

Исследование имеет высокую **научную новизну и теоретическую значимость**. В диссертации систематически изучено взаимодействие 8-ароилпирроло[2,1-с]оксазин-1,6,7-трионов с N-, S-мононуклеофилами и с 1,3-N,N-, 1,3-S,N-, 1,3-C,N-, 1,4-N,N-, 1,4-S,N-бинуклеофилами. Найдены специфические особенности и общие закономерности этих реакций. Установлены структуры интермедиатов, предложены механизмы реакций.

Работа также имеет **практическое значение**. Диссертантом разработаны простые препаративные методы синтеза ранее неописанных сложных гетероциклических структур. Среди синтезированных соединений обнаружены вещества, проявляющие анальгетическую, антигипоксическую и противомикробную активности, в ряде случаев превышающие активность препаратов сравнения.

Работа построена традиционно, она состоит из введения, трех глав, заключения, списка литературы.

Первая глава диссертации является литературным обзором, состоящим из двух частей. В первой части рассматриваются известные методы синтеза гетеро[е]пиррол-2,3-дионов, вторая часть посвящена синтезу спиросоединений, содержащих 3-гидроксипиррол-2-оновый фрагмент. Литературный в полной мере отражает современное состояние исследований.

Во второй главе приводится синтез пирроло[2,1-с]оксазин-1,6,7-трионов. Обсуждаются результаты собственных исследований взаимодействия пирролооксазинтрионов с моноклеофилами (аминами и меркаптоуксусной кислотой) и бинуклеофилами, такими как о-фенилендиамин, о-аминотиофенол, диаминофуразан, мочевины, тиомочевина, дифенилгуанидин, тиамины, 6-аминоурацил и др. В результате проведенной работы были выявлены закономерности протекания реакций, установлено влияние структуры субстрата на строение продуктов.

Глава третья диссертации является экспериментальной частью, где приводятся используемые материалы и методы, методики реакций, параметры спектров и физические константы полученных веществ, а также результаты биологических испытаний на аналгетическую, противомикробную и антигипоксическую активности.

В работе присутствует заключение, в котором даются выводы и приводится анализ основных направлений атаки би- и моноклеофилов по функциональным группам пирролооксазинтрионов. Список цитируемой литературы насчитывает 179 наименований.

Диссертантом проделана большая работа, в результате которой *достигнута поставленная цель* – разработаны методы синтеза продуктов присоединения нуклеофилов к пирроло[2,1-с][1,4]оксазин-1,6,7-трионов. Установлена взаимосвязь между структурой нуклеофила и направленностью реакции.

Достоверность результатов не вызывает сомнений, поскольку обеспечивается высоким уровнем техники эксперимента. Диссертант грамотно

использует комплекс физико-химических методов исследования: РСА, ЯМР ^1H и ^{13}C , ИК-спектроскопию, масс-спектрометрию.

Автореферат и опубликованные работы (11 статей в рецензируемых научных журналах, входящих в международные базы цитирования WoS и Scopus, получены 10 патентов РФ, 5 тезисов докладов на конференциях) полно и правильно отражают основные научные результаты, положения и выводы, приведенные в диссертации.

В процессе ознакомления с работой возникли следующие замечания и вопросы:

1. На стр. 51 сообщается, что в процессе присоединения меркаптоуксусной кислоты к пирролооксазинтрионам протекает гидролиз оксазинового цикла и последующее декарбоксилирование интермедиата. Реакция проводится в сухом хлороформе. Откуда берется вода для гидролиза?
2. Почему автор относит тиомочевину к 1,3-N,N-нуклеофилам, если первоначально реализуется атака атомом серы и азота, и лишь затем протекает перегруппировка Димрота с образованием тиогидантоина?
3. В предполагаемом механизме реакции присоединения пирролооксазинтриона к ароилэтилиденморфолин-2-ону (схеме 2.42, стр.80) интермедиаты, по-видимому, существуют в состоянии енамино-иминного таутомерного равновесия, а не превращаются последовательно один в другой.
4. Зачем для определения енольного гидроксила делается проба с FeCl_3 , если затем проводится РСА, записываются ЯМР и ИК спектры?
5. Имеется ряд замечаний по оформлению работы. Например, в уравнениях реакций исходные соединения и продукты имеют независимые буквенные обозначения. Это приводит к тому, что реагенты и продукты с одинаковыми буквенными обозначениями имеют различные заместители. Не понятно, для чего большинство уравнений дублируется. В одном уравнении показаны исходные соединения и продукт, а другом добавляется интермедиат. Имеются неудачные формулировки. Например, диссертант видит цель работы в «исследовании гетероциклизации пирролооксазинтрионов», что не вполне корректно. Пирролооксазинтрион – не подвергается циклизации, а лишь участвует в образовании новой циклической системы. Поэтому, более правильная

формулировка: «исследование гетероциклизаций с участием пирролооксазинтрионов». Неудачно выражение «труднодоступны для применения» (стр. 39), «доступный метод» (стр. 40)

Сделанные замечания не снижают общую высокую оценку работы Третьякова Н.А., которая по актуальности, объему выполненных исследований, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности результатов и обоснованности научных положений и выводов соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, п. 9-14 Положения о порядке присуждения ученых степеней в УрФУ, а ее автор, Третьяков Никита Алексеевич, заслуживает присуждения искомой степени кандидата химических наук по специальности 1.4. 3 – Органическая химия.

Официальный оппонент, доктор химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия, профессор, заведующий кафедрой органической химии ФГАОУ ВО «ОмГУ им. Ф.М. Достоевского»,

Фисюк Александр Семенович



Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный университет им. Ф.М. Достоевского». 644077, г. Омск, проспект Мира 55а.

Тел. + 7(3812)642447 E-mail: fisyuk@chemomsu.ru

Подпись профессора Фисюка А.С. удостоверяю, ученый секретарь ученого совета ОмГУ, кандидат филологических наук, доцент

Рогалева Ольга Сергеевна

17.05.2022

