

Отзыв

официального оппонента Филяковой Веры Ивановны на диссертационную работу Третьякова Никиты Алексеевича на тему «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»

Актуальность работы. Диссертационная работа Третьякова Никиты Алексеевича посвящена синтезу и исследованию нуклеофильных рециклизаций и гетероциклизаций пирроло[2,1-с][1,4]оксазин-1,6,7-трионов, которые содержат несколько карбонильных групп в гетероодре и заместителях, что придает им высокую реакционную способность, в особенности по отношению к нуклеофильным реагентам. Базовым в этих системах является фрагмент 1Н-пиррол-2,3-диона, обладающий богатейшим синтетическим потенциалом, прежде всего за счет склонности к рециклизациям. Введение в молекулы 1Н-пиррол-2,3-дионов аннелированного оксазинового цикла, также способного к рециклизациям, существенно увеличивает возможности нуклеофильных превращений этих соединений и представляют собой удобный метод построения сложных гетероциклических систем, труднодоступных или недоступных другими способами. Кроме того, 1Н-пиррол-2,3-дионы, аннелированные гетероциклическими фрагментами, проявляют разнообразную физиологическую активность: противовоспалительную, анальгетическую, противогриппозную, антигипоксическую и др., что послужило дополнительным стимулом к проведению данных исследований.

Таким образом, синтез и исследование нуклеофильных рециклизаций и гетероциклизаций пирроло[2,1-с][1,4]оксазин-1,6,7-трионов является важным направлением в органической химии, что определяет **актуальность** диссертационной работы Н. А.Третьякова.

Следует подчеркнуть, что рецензируемая работа является частью обширной программы исследований, направленных на получение биологически активных гибридных гетероциклов, проводимых в Пермском Государственном национальном исследовательском университете под руководством профессора Масливца А.Н.

Для достижения поставленной цели диссертантом решались следующие задачи:

1. Разработка удобного метода синтеза новых 8-ароилпирроло[2,1-с][1,4]оксазин-1,6,7-трионов.
2. Исследование взаимодействия пирроло[2,1-с][1,4]оксазин-1,6,7-трионов с N- и S-мононуклеофилами, изучение тонких особенностей строения образующихся продуктов.
3. Изучение взаимодействия пирроло[2,1-с][1,4]оксазин-1,6,7-трионов с 1,3-N,N-, 1,3-S,N-, 1,3-C,N-, 1,4-N,N- и 1,4-S,N-бинуклеофилами и разработка на его основе способов синтеза за гетероциклических систем.

4. Изучение влияния структуры нуклеофила на направление реакций.
5. Поиск биологической активности среди синтезированных соединений.

Автор выполнил поставленные задачи в полной мере, что определило **научную новизну и теоретическую значимость** работы.

Общая характеристика работы

Диссертационная работа Третьякова Н.А. построена традиционно и включает введение, литературный обзор, обсуждение полученных результатов, экспериментальную часть, заключение и список цитируемой литературы. Диссертация изложена на 178 страницах машинописного текста, содержит 27 рисунков, 5 таблиц. Список литературы включает 179 наименований работ отечественных и зарубежных авторов.

Во введении диссертационной работы обоснована актуальность, сформулированы цель и задачи исследований, научная новизна и практическая значимость. Однако отсутствует четкая формулировка, поясняющая важность исследования 1Н-пиррол-2,3-дионов, аннелированных 1,4-оксазиновым гетерофрагментом именно по стороне [e].

В первой главе приводится обзор литературных данных по синтезу гетерено[e]пиррол-2,3-дионов и способы синтеза спиросоединений, содержащих 3-гидрокси-пиррол-2-оновый фрагмент. Показано, что удобными препаративными, легко масштабируемыми методами синтеза указанных спиросоединений являются реакции гетеренопирролдионов с 1,3- и 1,4-бинуклеофильными реагентами. К сожалению, обзор сложно назвать критическим. Это простое перечисление работ, сведения о которых имеются в литературе. Отсутствуют выходы целевых соединений и обсуждение альтернативных направлений реакций. Между тем реакции полифункциональных соединений практически никогда не идут в одном направлении. Тем не менее, обзор является итогом большой грамотной работы с литературными источниками и представляет ценность для исследователей, работающих в данной области. Считаю, что обзор необходимо доработать и опубликовать.

Во *второй главе* обсуждаются результаты исследований, проведенных автором.

Базовыми соединениями для последующих трансформаций являются 8-ароил-3,4-дигидропирроло[2,1-с]оксазин-1,6,7-трионы, синтез которых осуществлен взаимодействием ароилпировиноградных кислот с этаноламином или 2-пропаноламином в присутствии уксусной кислоты с последующей циклизацией полученных морфолинонов с оксалилхлоридом. Таким образом, все исходные соединения являются доступными веществами.

Далее 8-ароил-3,4-дигидропирроло[2,1-с]оксазин-1,6,7-трионы вовлечены в многочисленные реакции с моно- и би-нуклеофилами (аминами, меркаптоуксусной кислотой, офенилендиамином, 3,4-диаминофуразаном, о-аминотиофенолом, мочевиными, дифенилгуанидином, тиомочевинами, тиобензамидом, тиоацетамидами, 3-аминоциклогекс-2-енонами, 6-

аминоурацилами, 3-(арилэтилиден)морфолин-2-онами). Это привело к получению серии оригинальных спиро- и мостиковых гетероциклических систем.

Третья глава включает всю экспериментальную часть работы и содержит описание подготовки реактивов, методов синтеза, условий анализа соединений физико-химическими методами, результаты скрининга биологической активности некоторых из соединений, впервые полученных в рамках данной работы. Особо следует отметить простоту методик синтеза целевых соединений и тщательное рассмотрение спектральных характеристик новых соединений. Достоверность полученных соискателем результатов обеспечена грамотным использованием современных физико-химических методов исследования структур органических соединений, включающих методы ЯМР ^1H и ^{13}C , ИК-спектроскопию, рентгеноструктурный анализ, элементный анализ.

Основные достижения диссертанта, на мой взгляд, заключаются в следующем:

- На основе коммерчески или препаративно доступных реагентов получена серия новых пирроло[2,1-с][1,4]оксазин-1,6,7-трионов.
- Осуществлен синтез малодоступных или ранее недоступных спиро- и мостиковых гетероциклических систем, содержащих фармакофорные фрагменты.
- Простота и универсальность методик получения оригинальных гетероциклических систем.
- Достижение высоких выходов целевых продуктов (за редким исключением).

Анализ текста диссертации, автореферата и публикаций Третьякова Н. А. показывает, что рецензируемую работу отличает высокий уровень научной новизны и очевидная практическая значимость. Автор демонстрирует понимание теоретических основ органической химии и хорошо владеет современными физико-химическими методами доказательства структуры органических соединений. Это позволило правильно трактовать полученные результаты и обеспечить их *достоверность*. Сомнений в корректности представленных данных не возникает. Все это позволяет высоко оценить результаты, полученные в рамках данной диссертационной работы.

Диссертационная работа Третьякова Н.А. грамотно написана, хорошо оформлена, а *научные положения, выводы и рекомендации, сделанные диссертантом обоснованы.*

Автореферат по структуре и содержанию полностью соответствует диссертации.

Основные результаты диссертационной работы 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» опубликованы в 11 статьях в рецензируемых научных журналах, определенных ВАК РФ и Аттестационным советом УрФУ и входящих в международные базы цитирования WoS и Scopus, представлены на нескольких Международных и Всероссийской конференциях. Кроме того, получено 10 патентов РФ на изобретения.

Работа выполнена при финансовой поддержке Минобрнауки РФ (проекты № 4.6774.2017/8.9, 4.5894.2017/7.8, FSNF-2020-0008), Правительства Пермского края (конкурс научных школ), Российского фонда фундаментальных исследований (проекты № 16-43-590613, 19-33-90222 («Аспиранты»), 20-43-596008) и Пермского научно-образовательного центра «Рациональное недропользование».

При рассмотрении работы Третьякова Н.А. возникли следующие вопросы и замечания:

На мой взгляд, работа написана слишком лаконично.

1. Литературный обзор представляет собой простое перечисление работ, сведения о которых имеются в литературе. Отсутствуют выходы целевых соединений и обсуждение альтернативных направлений реакций. Следовало хотя бы в нескольких случаях на схемах отобразить предполагаемый химизм процесса.

2. В разделе «Методология и методы исследования» автор указал, что «При разработке методик синтеза соединений произведен поиск оптимальных условий проведения реакций, в том числе соотношения реагентов, полярности применяемого растворителя, температуры и времени». Однако в тексте диссертации этот поиск не отражен. Следовало хотя бы на одном примере показать результаты «поиска оптимальных условий проведения реакций...».

3. В разделе «Обсуждение результатов» отсутствуют четкие обоснования выбора нуклеофильных реагентов.

4. В чем заключается разработка нового метода синтеза 8-ароил-3,4-дигидропирроло[2,1-с][1,4]оксазин-1,6,7(1H)-трионов?

5. Чем автор объясняет разброс в выходах продуктов от (24 до 94%) в реакциях 8-ароил-3,4-дигидропирроло[2,1-с][1,4]оксазин-1,6,7(1H)-трионов с тиогликолевой кислотой? Анализировались ли все продукты реакции соединения **4a** с тиогликолевой кислотой? (стр. 96)

6. Автором получено множество оригинальных спиро-соединений. Однако ничего не говорится о доступности и важности данных соединений, не затрагивается вопрос их хиральности.

В целом, Третьяковым Н.А. проведена большая и трудоемкая синтетическая работа, которая вносит существенный вклад в развитие новых методов синтеза сложных гетероциклических спиро- и мостиковых структур и имеет значительную *научную и практическую значимость*. Результаты исследований Третьякова Н.А. могут использоваться в организациях и научных центрах, занимающихся синтезом и исследованием гетероциклических соединений, разработкой и внедрением новых лекарственных препаратов: ФГБУН Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, ФГБУН Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, РХТУ им. Д.И. Менделеева, ИОС УрО РАН им. И.Я. Постовского и других.

Диссертационная работа грамотно написана, хорошо оформлена, а *научные положения, выводы и рекомендации, сделанные диссертантом, обоснованы.*

В целом, по объему выполненной работы, актуальности, научной новизне и практической значимости диссертационная работа Третьякова Никиты Алексеевича на тему «СИНТЕЗ 8-АРОИЛ-3,4-ДИГИДРО-1H-ПИРРОЛО[2.1-c][1,4]ОКСАЗИН-1,6,7-ТРИОНОВ И ИССЛЕДОВАНИЕ ИХ ХИМИЧЕСКИХ ПРЕВРАЩЕНИЙ», является законченным научным исследованием и полностью отвечает требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, и соответствует критериям, изложенным в п.9 Положения о присуждения ученых степеней в УрФУ, а ее автор – Третьяков Никита Алексеевич, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – Органическая химия.

Официальный оппонент:

Доктор химических наук по специальности 1.4.3 – органическая химия,
профессор  Филякова Вера Ивановна

Должность:

Ведущий научный сотрудник лаборатории гетероциклических соединений Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения Российской академии наук (ИОС УрО РАН)

620108, г. Екатеринбург, ул. С.Ковалевской, 22 / Академическая, 20

Адрес электронной почты: filver@mail.ru

Тел. 8-922-203-30-95

Подпись Филяковой Веры Ивановны заверяю:

Ученый секретарь Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения Российской академии наук,

к.т.н. Красникова Ольга Васильевна

