

Отзыв официального оппонента о диссертации
МАРТЫНОВСКОЙ СВЕТЛАНЫ ВАЛЕРЬЕВНЫ
«N-АЛЛЕНИЛПИРРОЛ-2-КАРБАЛЬДЕГИДЫ КАК ПЛАТФОРМА
ДЛЯ СОЗДАНИЯ АННЕЛИРОВАННЫХ
ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СИСТЕМ»,
представленной на соискание ученой степени кандидата наук по
специальности 1.4.3. Органическая химия

Диссертационная работа Мартыновской Светланы Валерьевны продолжает и развивает традиции уникальной научной школы, созданной и успешно развивающейся в Иркутском институте химии им. А. Е. Фаворского СО РАН. Эта научная школа и, в первую очередь, работы ее основоположника и научного руководителя — академика Бориса Александровича Трофимова, внесли фундаментальный вклад в развитие химии гетероциклических соединений и методов их получения на основе реакций внутри- и межмолекулярных циклизаций органических соединений, содержащих высоко реакционноспособные ацетиленовые, моно- и полиеновые фрагменты.

Отталкиваясь от предшествующих, работа С.В. Мартыновской нацелена на разработку методов синтеза новых аннелированных с пирролом гетероциклических ансамблей на основе циклизаций N-алленилпиррол-2-карбальдегидов. Учитывая, что по оценкам специалистов около 75% фармацевтических препаратов на рынке являются гетероциклическими соединениями, поиск новых потенциально фармакофорных гетероциклических структур и разработка удобных методов их получения из доступных исходных соединений, безусловно, является чрезвычайно важной и актуальной задачей.

Диссертация построена традиционным образом и включает все необходимые для оценивания объема, значимости и достоверности полученных результатов разделы.

Литературный обзор убедительно демонстрирует, что функционализированные аллены являются популярными исходными соединениями для получения большого спектра гетероциклов и опровергает расхожее представление о малой стабильности алленов, которые на практике выдерживают достаточно жесткие условия при проведении реакций циклизаций.

Данные литературного обзора наглядно демонстрируют также уникальные свойства этих соединений, которые могут проявлять разнообразную региоселективность, участвуя в *эндо*- и *экзо*-циклизациях, промотируемых каталитическими системами различной природы, с вовлечением как sp^2 , так и sp углеродных атомов. Завершая литературный обзор, на основании приведенных данных автор утверждает, что невозможно предсказать направление реакции, что затрудняет поиск новых методов синтеза определенных циклических продуктов.

К сожалению, в литературном обзоре автор приводит совокупность фактического материала, объединенного по принципу размера образующегося цикла, без попытки провести более глубокий анализ: как условия реакции, прежде всего природа катализатора, влияют на ее ход. Мне кажется, было бы более информативно для выявления закономерностей протекания превращений рассмотреть: в каких случаях сходные субстраты дают продукты *экзо*- или *эндо*-циклизаций, в каких циклизациях алленовый фрагмент выступает как C1, C2 или C3 компонент при построении цикла.

Что касается поставленных в работе целей и задач, все они являются обоснованными и выполненными в ходе работы над диссертацией.

Прежде всего, необходимо отметить синтетическое чутье и удачу диссертантки при выборе системы для формилирования N-алленилпирролов, ранее использованной для аналогичной реакции в ряду N-винильных производных. В отличие от имевшихся в литературе примеров, в которых N-пропаргилированные 2-пирролил- или 2-индолилкарбальдегиды подвергались изомеризации в алленовые производные, автор использует обратную последовательность для введения алленильного, а затем и карбальдегидного фрагментов в пиррольный цикл. Предложенный подход оказался весьма успешным и, в конечном итоге, позволил сделать доступными исходные бифункциональные соединения для дальнейшего исследования их гетероциклизаций.

Разработку удобного и эффективного синтетического подхода к такому уникальному классу производных пиррола как N-алленилпиррол-2-карбальдегиды, содержащих две высокореакционных функциональных группы, из доступных исходных соединений необходимо отметить как **значимый для органического синтеза практический результат работы.**

Синтетический потенциал полученных бифункциональных соединений Светлана Валерьевна достаточно убедительно проиллюстрировала, в том числе, для восстановленных до соответствующих спиртов алленилпиррол карбальдегидов, исследуя их превращения в реакциях с нуклеофилами и бинуклеофилами. В результате проведенных исследований получен целый «букет» новых классов аннелированных с пиррольным ядром гетероциклов, таких как: 6-метилбензо[4,5]имидазо[1,2-*a*]пирроло[2,1-*c*]пиазины и изомерные им 5а-метил-5а,6-дигидро-5*H*,12*H*-бензо[4,5]имидазо[1,2-*a*]пирроло[1,2-*d*]пиазины; 3-метилпирроло[1,2-*a*]пиазин-2-оксиды, 3-метил-1*H*-пирроло[2,1-*c*][1,4]оксазины. **Все это подтверждает новизну полученных в работе результатов.** В работе также ярко продемонстрировано насколько значительно природа растворителя и сольватационные эффекты могут влиять на селективность протекания реакций.

Наиболее интригующей, на мой взгляд, является часть диссертационного исследования Мартыновской Светланы Валерьевны, посвященная синтезу имидазопирролопирaziнов в циклизации N-алленилпиррол-2-карбальдегидов с *орто*-фенилендиамином. Завязка интриги, связанная с обнаружением корреляции между влажностью воздуха окружающей среды и селективностью протекания процесса в реакционном сосуде, приводящего к образованию двух продуктов, развивается в расследование причин и поиск условий, позволяющих повысить селективность образования одного из продуктов, попытку предложить альтернативные маршруты превращений для второго, не очевидного пути циклизации и раскрыть структуру возможных интермедиатов.

Путь, предложенный на Схеме 2.14 выглядит более вероятным, чем предложенный на Схеме 2.15, поскольку восстановление иминов проходит, как правило, легче, чем альдегидов. Можно также для этой схемы предположить, что восстановление иминного фрагмента происходит до циклизации, давая ациклическое промежуточное соединение 3, которое далее может претерпевать циклизацию в обратном порядке: сначала 6-экзо-диг (более вероятный, чем 9-экзо-диг) с участием вторичной аминогруппы, а затем кислотокатализируемое присоединение первичной аминогруппы по енаминовой двойной связи с замыканием дигидробензимидазольного фрагмента.

В завершении этой части работы очень логично и убедительно выглядит исследование по получению изомерных бензимидазопирролопирaziнов **14** с обоснованием предлагаемого синтетического подхода и подтверждением экспериментально общности этого метода синтеза, который выгодно отличает высокая селективность и высокие выходы продуктов.

В целом можно заключить, что поставленные в работе цели и задачи выполнены полностью. Актуальность, новизна и достоверность полученных результатов не вызывает сомнения и подтверждаются публикациями в

рецензируемых международных научных журналах. Для решения поставленных в работе задач автором грамотно выбран круг объектов исследования, успешно использован арсенал современных физико-химических методов для установления строения синтезированных соединений. Работа прошла широкую апробацию. Обоснованность выводов, сделанных в работе, не вызывает сомнения. Автореферат полно отражает содержание диссертации.

При ознакомлении с работой возникли следующие замечания и вопросы.

1. Взаимодействие N-алленилпиррол-2-карбальдегида с гидразингидратом (Схема 1.68) приводит к продукту 7-экзо-диг-циклизации с участием sp гибридного углерода алленового фрагмента и аминогруппы промежуточно образующегося гидразона. При использовании же автором гидроксиламина циклизация проходит региоселективно как 6-экзо-диг процесс, уже с участием иминного азота оксима.

Почему, проводя квантовохимические расчеты, в качестве альтернативы рассматривали только образование продукта 7-эндо-триг циклизации с участием иминного азота, разве гидроксильная группа не может участвовать в качестве нуклеофильного центра? Почему не рассматривались альтернативные каталитические системы? Возможно ли, изменив условия проведения реакции, провести циклизацию промежуточных оксимов с образованием 7-экзо-диг-продуктов?

2. Сравнивая условия описанных ранее циклизаций оксимов N-пропаргил производных (схема 2.4), с условиями мягкого *in situ* оксимирования и циклизации с образованием пиразин-N-оксидных циклов, которые разработаны в настоящей работе, невольно возникает вопрос: является ли алленильный фрагмент настолько более реакционноспособным по сравнению с пропаргильным фрагментом? Было бы любопытно сравнить поведение пропаргильных аналогов в аналогичных условиях. Не было ли сделано попыток проверить это экспериментально?

3. В работе автор так часто апеллирует к потенциальной биологической активности гетероциклических структур, которые планируются к получению, что закономерно возникает вопрос – почему ни одного тестирования биологической активности не было проведено для подтверждения этих предположений?
4. На стр. 73 автор утверждает: «Несмотря на возможность протекания большого числа конкурирующих процессов, реакция протекает хемо-, регио- и стереоселективно», в связи с чем возникает вопрос – а какой стереоизомер нитронов 5 предполагался в качестве альтернативы?
5. Стр. 76, таблица 4. Остается загадкой, что означает сноска «д»? В подписи к таблице расшифровка отсутствует.
6. Учитывая, что кислотность пиррола в воде близка к кислотности алифатических спиртов, весьма примечательным оказался факт, что в среде ДМСО депротонирование 2-гидроксиметилпиролла происходит исключительно по N-H связи. Чем это можно объяснить?
7. Замечание к табл 7. Поскольку оксазин 18 является продуктом последовательных превращений, логично в качестве параметра для оптимизации было выбрать также время реакции. Последующие опыты это подтверждают.
8. Стр 77, любопытствующий вопрос: с какой целью использовался оксид алюминия в колоночная хроматографии вместо стандартного силикагеля? Из той же серии: почему в реакцию брали 1.1 ммоль, а не 1.0?
9. Хотелось бы уточнить, что автор подразумевает под термином «крайне лабильный механизм образования продуктов» (стр. 55)?

Несмотря на высказанные замечания, считаю, что работа Мартыновской Светланы Валерьевны полностью отвечает критериям, предъявляемым к кандидатским диссертациям в соответствии с п. 9 Положения о присуждении ученых степеней (Постановление Правительства РФ от 24.09.2013 № 842, в редакции от 21.04.2016 № 335). В диссертационной работе полностью

решены поставленные задачи, полученные результаты по степени новизны имеют существенное значение для развития органической химии. Особо следует отметить практическую значимость полученных диссертанткой результатов для развития методологии органического синтеза. Считаю, что Мартыновская Светлана Валерьевна заслуживает присуждения искомой степени кандидата наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Балова Ирина Анатольевна

доктор химических наук (02.00.01 – Органическая химия)

Директор Института химии Санкт-Петербургского

государственного университета

198504 Санкт-Петербург, Петродворец, Университетский пр. 26

E-mail: i.balova@spbu.ru

19.08.2022



Текст документа размещен
в открытом доступе
на сайте СПбГУ по адресу
<http://spbu.ru/science/expert.html>

Личную подпись
И.А. Балова
завверяю
И.О. начальника отдела кадров №2
И.И. Константинова



19.08.2022