

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертационную работу Мартыновской Светланы Валерьевны
«N-алленилпиррол-2-карбальдегиды как платформа для создания аннелированных
гетероциклических систем», представленную на соискание ученой степени кандидата
химических наук по специальности 1.4.3. – «Органическая химия».

Азагетероциклы уже много лет привлекают к себе активное внимание не только химиков-органиков, но и специалистов в медицинской химии, фармакологии и т.п., поскольку многие азагетероциклические фрагменты являются важными фармакофорами. Известно, что более половины лекарственных средств, действующим веществом в которых являются низкомолекулярные соединения, содержат в структуре этих соединений тот или иной азагетероцикл; важное место среди них занимают производные пиррола. Поэтому разработка новых методов синтеза известных биоактивных соединений, подходов к ранее неописанным структурным аналогам природных соединений и синтетических лекарственных средств, а также поиск оригинальных фармакофоров на основе неизвестных до сих пор полициклических систем представляется чрезвычайно важной и актуальной задачей. Именно этому посвящена данная работа.

Диссертационная работа С.В. Мартыновской написана в традиционном стиле, изложена на 167 страницах машинописного текста и состоит из оглавления, введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, списка сокращений и условных обозначений, выводов и списка литературы, включающего 144 ссылки.

Литературный обзор состоит из двух разделов; в первом обсуждаются реакции циклизации соединений, содержащих алленовый фрагмент, с образованием пяти-, шести- и семичленных гетероциклов, во втором – межмолекулярные реакции, приводящие к гетероциклам, также содержащим пять, шесть или семь атомов в циклической системе.

Литературный обзор дает хорошее представление о достижениях в обсуждаемой области химии, хотя и написан скорее в перечислительном, а не в аналитическом характере. Кроме того, непонятно, почему в обзоре не упоминаются хотя бы кратко методы синтеза циклов другого размера, особенно четырехчленных циклов, которые образуются из алленов реакциями (2+2)-циклоприсоединения. Нужно отметить также значительное количество ошибок и опечаток, что затрудняет чтение обзора.

Обсуждение полученных результатов состоит из четырех разделов. Первый посвящен синтезу 1-алленилпиррол-2-карбальдегидов, содержащих дополнительные заместители при атомах C(4) и C(5) пиррольного фрагмента. Для этого автором было проведено пропаргилирование соответствующих пирролов, изомеризация продуктов в 1-

алленилпирролы и формилирование последних. Хотя этот раздел формально является просто синтезом исходных соединений для последующих превращений, это очень интересная часть работы ввиду присутствия в субстратах, подвергающихся формилированию, алленового фрагмента, который может быть неустойчив при проведении различных электрофильных реакций. Эта проблема была автором успешно решена. Полученные субстраты очень интересны, т.к. они содержат несколько электрофильных и несколько нуклеофильных центров, что и определяет возможности их дальнейшей модификации.

Второй раздел посвящен разработке одnoreакторного метода синтеза 3-метилпирроло[1,2-*a*]пиазин-2-оксидов. Для этого спиртовые растворы исходных альдегидов обрабатывали при комнатной температуре гидрохлоридом гидроксиламина в присутствии основания. Образующиеся оксимы подвергались в условиях реакции циклизации в целевые гетероциклы. Ранее подобное превращение было описано для *N*-пропаргилпиррол-2-карбальдегидов, алленовые производные, как и следовало ожидать, оказались более активными. Нужно отметить, что авторы доказали промежуточное образование оксима, используя контроль за протеканием реакции с помощью низкотемпературного ЯМР. Кроме того, были проведены квантово-химические расчеты по превращению оксимов в пирролопиазин-*N*-оксиды. Попытка удалить *N*-оксидный атом кислорода обработкой боргидридом натрия привела к полному восстановлению пиазинового цикла. Не слишком удачной оказалась и попытка восстановить субстрат действием КОН/ДМСО. Странно, что автор не попробовала дитионит натрия, успешно использованный для восстановления родственных соединений ранее (*Pharmazie*, 1986, 41, 736) или соединения трехвалентного фосфора, эффективно деоксигенирующие производные пиридин-*N*-оксида.

Третий раздел посвящен изучению взаимодействия 1-алленилпиррол-2-карбальдегидов с *o*-фенилендиаминoм. Была проведена оптимизация условий реакции и найдено, что в безводных условиях оно приводит к образованию 6-метилбензо[4,5]имидазо[1,2-*a*]пирроло[2,1-*c*]пиазинов, а в присутствии воды – к их смеси с 5а,6-дигидро-5*H*,12*H*-бензо[4,5]имидазо[1,2-*a*]пирроло[1,2-*d*]пиазинов. Нужно заметить, что некоторые данные в этой оптимизации не совсем понятны, но это вряд ли можно поставить в претензию автору. В этом разделе описано также получение изомерных 5-метилбензо[4,5]имидазо[1,2-*a*]пирроло[2,1-*c*]пиазинов. Для этого автором были получены 2-(пиррол-1-ил)бензимидазолы, обработка которых пропаргилхлоридом в присутствии основания привела к целевым продуктам.

Четвертый раздел посвящен синтезу 3-метил-1*H*-пирроло[2,1-с][1,4]оксазинов. Для предсказания, какие реакции имеет смысл изучать, было сделано квантово-химическое изучение возможных превращений, после чего выполнены соответствующие синтетические исследования. В результате оптимизации найдены условия для превращения 2-(гидроксиметил)пиррола в соответствующее *N*-алленильное производное, в *N*-алленил-*O*-пропаргильный аналог и в 3-метил-1*H*-пирроло[2,1-с][1,4]оксазин. Найдено, что для аналогов, содержащих при атоме С(5) ароматический заместитель, требуется переоптимизация условий проведения реакции, которая была успешно проведена, что позволило получить серию целевых пирролооксазинов.

Экспериментальная часть диссертационной работы составляет почти 50 страниц текста и содержит основную информацию о впервые синтезированных соединениях. Простые соединения охарактеризованы спектрами ЯМР ¹H и ¹³C, ИК спектрами и данными элементного анализа, для некоторых соединений были записаны 2D спектры ЯМР. Структура нескольких соединений однозначно доказана данными рентгеноструктурного анализа.

Материалы диссертации опубликованы в 4 статьях в рецензируемых журналах, индексируемых системами Web of Science и Scopus, в том числе в двух журналах Q1, а также в 3 тезисах докладов на российских конференциях. Автореферат и научные публикации полно отражают содержание диссертации.

Замечания.

А. Общее замечание к тексту данной диссертации состоит в том, что автор достаточно вольно обращается и с терминами, и с выводами, что в значительной степени портит впечатление от прочтения этой очень интересной работы.

1. Так, раздел 1.1 литературного обзора называется «Внутримолекулярные циклизации», однако реакции циклизации по определению являются внутримолекулярными, чем отличаются, например, от циклоприсоединения, которое может быть как внутри-, так и межмолекулярным.
2. Далее, в тексте используется термин «кобальтация», отсутствующий в русском языке, фразы типа «кобальткатализируемым электрохимическим методом» (метод, катализируемый кобальтом - ?) и т.д.
3. В тексте и выводах говорится про «ранее неизвестные *N*-алленилпиррол-2-карбальдегиды», но незамещенный в пиррольном цикле альдегид был описан в 2013 г. (*J. Org. Chem.*, **2013**, 78, 5184 и использование в синтезе в *Chem. Commun.* **2013**, 49, 4625), а замещенные производные – в работе, вышедшей в январе 2022 г. (*Org.*

Biomol. Chem., **2022**, *20*, 396). Очевидно, автор имела в виду, что использованные ею производные не были описаны, но такая неаккуратность нежелательна.

4. Даже хуже ситуация с утверждением про образование «ранее неизвестного класса – 3-метилпирроло[1,2-*a*]пиазин-2-оксидов». Во-первых, наличие метильной группы не определяет «класс» и даже «подкласс» соединений. Во-вторых, пример соединения этого «класса» все-таки был описан ранее в *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2660 и *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 9859.
5. В разделе, посвященном обсуждению пирролопиазин-*N*-оксидов, эти соединения называются нитронами, что неверно.
6. При обсуждении квантово-химических расчетов образования соединений **5** утверждается, что «молекула растворителя играет ключевую роль в этих превращениях», однако такой вывод может быть сделан только после сравнения расчетов системы в присутствии и в отсутствие молекулы растворителя. Кроме того, ранее соединения этого типа были получены из оксимов *N*-пропаргилпиррол- и -индол-2-карбальдегидов при действии AuCl₃ в хлороформе при комнатной температуре. Кстати, согласно приведенным результатам расчетов, образование водородной связи между молекулой растворителя и фрагментом оксима или между молекулой растворителя и атомом кислорода *N*-оксида требует затраты энергии, а не протекает с ее выделением. Эти результаты вызывают вопросы об адекватности использованных методов расчета.
7. Автор постоянно отмечает низкие выходы для всех изученных превращений в случае пирролов с донорными заместителями при атомах C4 и C5. Однако уместнее было бы говорить о низких выходах в реакциях пирролов с алкильными заместителями, т.к. параллельно отмечается, что выходы для субстратов с 4-метоксифенильной и с 4-галогенфенильной группой практически не отличаются. При этом известна пониженная стабильность алкилпирролов и алкилфуранов по сравнению с их арил-замещенными аналогами.
8. Образование димерного продукта при формилировании соединения **26** подается как общий результат для пирролов с донорными заместителями, однако такой продукт получен только в одном конкретном случае.
9. В тексте и выводах говорится, что изученные реакции характеризуются хемо-, регио- и стереоселективностью, однако среди полученных продуктов нет ни одного, содержащего два хиральных центра, чтобы можно было говорить о диастереоселективности, а получение оптически активных соединений **12** не изучалось.

10. На схеме 2.10 правильно было бы нарисовать все структуры таким образом, чтобы читателю не приходилось напрягать воображение, проворачивая их под тем или иным углом, чтобы понять, как именно может протекать соответствующая реакция.
11. В разделе 2.3. говорится «строение структуры ... однозначно доказано» методом РСА и далее «структура была установлена с помощью ЯМР. Принято, что структуру устанавливают методом РСА, а строение молекул (но не структур), то есть последовательность связывания атомов в них, определяют методами ЯМР, ИК и т.д.
12. В тексте постоянно идут отсылки к биоактивности структурно-родственных соединений, однако структуры этих соединений не приводятся.
13. На с. 88 вначале говорится про большой интерес к синтезу пирролов и индолов, аннелированных с 1,4-оксазинами, а чуть ниже – что описаны только два подхода к таким соединениям.

Б. Нужно отметить, что использование правил Болдуина на протяжении всей работы, вообще говоря, не имеет смысла. Правила Болдуина применяются для реакций нуклеофильной циклизации или для реакций радикальной циклизации, которые: а) протекают в одну стадию, б) не включают карбкатионных интермедиатов; в) не являются перициклическими реакциями. Кроме того, правила о предпочтительных и нежелательных направлениях атаки нуклеофила были сформулированы для реакций циклизации по изолированной двойной или тройной связи, но не для кумуленов. В этом смысле описанные в литературном обзоре и в обсуждении результатов процессы можно разделить на две большие группы. Первую образуют реакции, в которых иод или комплекс переходного металла (обычно так называемые π -кислоты) координируются по центральному атому алленовой системы с образованием частицы, являющейся аналогом аллильного катиона, и атака нуклеофила может идти только по одному из терминальных атомов, причем атака идет по сути на катион, т.е. правила Болдуина к таким реакциям неприменимы. Вторую образуют реакции, где нуклеофил сам атакует алленовую систему. Учитывая вклады атомов углерода в соответствующую свободную молекулярную орбиталь, такая атака может идти исключительно по центральному атому с образованием системы, которая после достаточно легкого поворота вокруг связи C–C представляет собой анион аллильного типа. В этом смысле при циклизации атака нуклеофила всегда будет протекать как *экзо-диг* процесс, хотя формально продукт может соответствовать *эндо-диг* реакции. Использование правил Болдуина вдвойне непонятно, так как нет никаких комментариев, почему в каких-то случаях вроде как протекали процессы *5-эндо-триг*, формально этими правилами запрещенные, а также из-за нескольких ошибок в определении типа процесса (например, схемы 1.43, 1.44, 1.46, 1.61).

В. Большие вопросы вызывают механизмы, предложенные для объяснения наблюдаемых превращений.

1. Для превращения соединения **5в** в **8в** (Схема 2.8) отщепление КОН в виде протона и фрагмента ОК представляется абсолютно невозможным. Я думаю, что атом кислорода, ставший «гидроксиаминовым» после присоединения к **5** димсил-иона атакует в этом интермедиате атом серы. Тетраэдрический интермедиат превращается в метилсульфинат с разрывом связи C-S и 1,2-миграцией протона. Отщепление метилсульфината калия завершает образование **8в**.

2. Образование соединения **12** в присутствии воды связано, скорее всего, с тем, что в этом случае протекает быстрый обратимый гидролиз образующегося основания Шиффа (**A** на схеме 2.14). В результате наряду с этим направлением протекает атака аминогруппы на интернальный атом аллена (в соответствии с другими примерами нуклеофильной атаки на аллены), протонирование образующегося ендиамина приводит к образованию аминаля, но с участием не альдегидного атома углерода, а интернального атома аллена. Внутримолекулярная атака одного из атомов азота этого аминаля на формильную группу приводит к образованию иминиевой соли, которая отщепляет гидрид-ион от аминаля **Б**, образовавшегося при взаимодействии *о*-фенилендиамин с формильной группой. Это приводит к образованию **12** и интермедиата **В**, предшественника **11**. Несколько больший выход **11** по сравнению с **12** обусловлен тем, что окисление **Б** в **В** частично протекает и по другому механизму. Данный механизм не включает образования 9-членного цикла, что, как известно, крайне маловероятно по энтропийным причинам. Предложенная же автором альтернатива с протеканием реакции Канниццаро в слабокислой среде кажется абсолютно невероятной. В этом смысле были бы полезны контрольные опыты с вовлечением *о*-фенилендиамин в реакцию с 1-алленилпирролом, не содержащим альдегидной группы и действии *о*-фенилендиамин на смесь 1-алленилпиррола и пиррол-2-карбальдегид.

Г. Ряд вопросов имеется и к проведенным квантово-химическим исследованиям. В частности, не приведены структуры переходных состояний для превращений, представленных на схеме 2.19.

Д. При описании спектров полученных соединений для ряда сигналов, описываемых как дублеты или дублеты дублетов вместо центра сигнала приведен интервал их появления (например, в соединениях **2г**, **2д**, **2з**, **3г**, **3д**, **3л**, **5г**, **5д**, **5з**, **12ж**). С другой стороны, в ряде случаев (**5в**, **5м**, **5н**, **12л** и др.) сигналы мультиплетов указаны не в виде интервала, а при конкретном значении сдвига. Для соединения **5н** только сигнал атома углерода группы CF₃ описан как квадруплет, в то время как сигнал атома C(1), а вероятно и C(8a) также должны проявляться в виде квадруплета. Некоторые соединения не полностью охарактеризованы.

Так, для **6в**, **12а** отсутствуют данные элементного анализа, для **12а** нет также данных ЯМР ^{13}C и ИК. Для соединения **8в** суммарный вклад углерода, водорода и азота в результатах элементного анализа превышает 100%. В спектре ЯМР ^{13}C соединения **13б** указан сигнал при 177.6 м.д. непонятного происхождения.

Несмотря на большое количество замечаний, я считаю, что общую оценку данного квалификационного исследования следует признать положительной, т.к. в ходе ее выполнения был выполнен большой объем работы, а полученные данные опубликованы в 4 статьях в хороших международных журналах. Полученные результаты важны не только для фундаментальной науки, но и потенциально значимы для промышленности, так как позволяют расширить круг продуктов, которые можно получить, используя промышленно важную реакцию Трофимова.

Таким образом, диссертационная работа С.В. Мартыновской «*N*-алленилпиррол-2-карбальдегиды как платформа для создания аннелированных гетероциклических систем», по своей актуальности, научной новизне, объёму выполненных исследований, обоснованности научных положений и выводов, достоверности, теоретической значимости отвечает требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, и соответствует критериям, изложенным в пп. 9–14 Положения о порядке присуждения учёных степеней, утверждённого постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842, а её автор – Мартыновская Светлана Валерьевна – заслуживает присуждения ей учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – органическая химия.

Официальный оппонент:

доктор химических наук (специальность 02.00.03 – органическая химия), доцент
заведующий лабораторией направленной функционализации органических молекулярных систем
Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук»

11.08.2022



Трушков Игорь Викторович

Тел.: +7-499-137-7098; e-mail: trush@ioc.ac.ru

Адрес места работы:

119334, Москва, Ленинский пр., 47, Телефон: +7 499 137-29-44; Факс: +7 499 135-53-28.

E-mail: secretary@ioc.ac.ru; <https://zioc.ru>

Подпись Трушкова Игоря Викторовича удостоверяю.

Ученый секретарь ИОХ РАН, к.х.н.



И. К. Коршевец