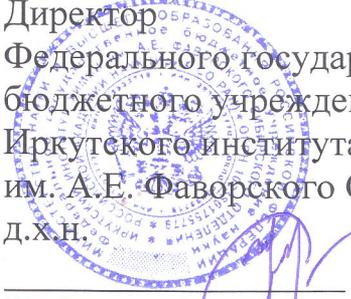


УТВЕРЖДАЮ:

Директор
Федерального государственного
бюджетного учреждения науки
Иркутского института химии
им. А.Е. Фаворского СО РАН
д.х.н.



Иванов А.В.

"17" июня 2022 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного учреждения науки
Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского СО РАН
о диссертационной работе Мартыновской Светланы Валерьевны,
представленной на соискание учёной степени кандидата химических наук
по специальности 1.4.3. Органическая химия

Диссертационная работа "*N*-Алленилпиррол-2-карбальдегиды как платформа для создания аннелированных гетероциклических систем" выполнена в лаборатории непердельных гетероатомных соединений ФГБУН Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского СО РАН.

В период подготовки диссертации соискатель Мартыновская Светлана Валерьевна проходила обучение в аспирантуре в ФГБУН Иркутском институте химии им. А.Е. Фаворского СО РАН (01.09.2017 – 31.08.2021). В настоящее время работает в должности научного сотрудника ИрИХ СО РАН.

В 2017 г. окончила институт недропользования (кафедра обогащения полезных ископаемых и инженерной экологии) ФГБОУ ВПО Иркутского национального исследовательского технического университета с присвоением квалификации магистра по направлению "Техносферная безопасность". Справка о сдаче кандидатских экзаменов выдана в 2021 г. ФГБУН Иркутским институтом химии им. А.Е. Фаворского СО РАН.

Научный руководитель – доктор химических наук, Иванов Андрей Викторович, директор ФГБУН Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского СО РАН.

ВЫПИСКА

из протокола № 183 от 26 мая 2022 г. заседания специализированной секции "Органическая химия и химия высокомолекулярных соединений" Учёного совета ФГБУН Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского СО РАН.

ПРИСУТСТВОВАЛИ: 35 членов (из 39-ти, в т. ч. д.х.н. – 10, к.х.н. – 25) специализированной секции "Органическая химия и химия высокомолекулярных соединений" Учёного совета ФГБУН Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского СО РАН.

СЛУШАЛИ: доклад по диссертационной работе Мартыновской Светланы Валерьевны "*N*-Алленилпиррол-2-карбальдегиды как платформа для создания аннелированных гетероциклических систем".

В ОБСУЖДЕНИИ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ ПРИНЯЛИ УЧАСТИЕ:

д.х.н. Беляева К.В., д.х.н., доцент Розенцвейг И.Б., к.х.н. Кондрашов Е.В., к.х.н. Шабалин Д.А.

РЕЦЕНЗЕНТЫ: к.х.н., с.н.с Кондрашов Е.В. (ФГБУН Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН, лаборатория галогенорганических соединений) и к.х.н., с.н.с. Шабалин Д.А. (ФГБУН Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН, лаборатория неопределенных гетероатомных соединений).

Рецензии положительные.

В процессе обсуждения диссертационной работы были заданы следующие ВОПРОСЫ:

д.х.н. Беляева К.В.: Как происходит замыкание цикла (продукт димеризации) в реакции формилирования *N*-алленилтетрагидроиндола? Можно ли повысить выход продукта, увеличив время, в реакции восстановления 3-метил-6-фенилпирроло[1,2-*a*]пиазин-2-оксида? Возможно ли в реакциях *N*-алленилпиррол-2-карбальдегидов, проводимых в кислых условиях, существование *N*-алленильной группы в виде *N*-пропаргильной?

д.х.н., доцент Розенцвейг И.Б.: Известно ли в литературе, что ДМСО выступает в качестве метилирующего агента? Какую структуру должен иметь субстрат для введения метильной группы? В механизме образования бензимидазопирролопиазинов показано, что сначала протекает реакция окисления имидазолина и потом циклизация, почему не может в первую очередь пойти циклизация, а затем окисление? Чем это можно подтвердить?

к.х.н. Кондрашов Е.В.: Пробовали ли вы провести реакцию формилирования *N*-алленилтетрагидроиндола с большим разведением реакционной смеси или введением избытка формилирующего агента, чтобы избежать образования продукта димеризации? При получении бензимидазопирролопиазинов с донорными заместителями реакция протекает со средними выходами, как вы объясните, что в случае *p*-метоксифенильного заместителя наблюдается хороший выход? В чем заключается роль трифторуксусной кислоты в реакции образования бензимидазопирролопиазинов?

к.х.н. Шабалин Д.А.: Можно ли получить продукт димеризации при обработке *N*-алленилтетрагидроиндола кислотой? Что известно в литературе о восстановлении *N*-оксидов? В каких условиях проводят данную реакцию? Описано ли в литературе получение 9-членных циклов (*9*-экзо-*диг* процесс)? Часто ли встречаются такие реакции? Сравните кислотность *N*-алленильной и *N*-пропаргильной групп в *N*-алленил-2-[(пропаргилокси)метил]-1*H*-пирроле и *N*-пропаргил-2-[(пропаргилокси)метил]-1*H*-пирроле.

В процессе обсуждения диссертационной работы были высказаны следующие ЗАМЕЧАНИЯ:

д.х.н., доцент Розенцвейг И.Б.: Поработать с докладом: сделать обобщающий вывод, более конкретно сформулировать проблему, которую необходимо решить в работе.

к.х.н. Кондрашов Е.В.: В механизме образования бензимидазопирролопиазинов следует обозначить, какой атом азота бензимидазола атакует *sp* атом углерода

аллена. При проведении реакции *N*-алленилпиррол-2-карбальдегидов с *o*-фенилендиамином не указано количество использованной кислоты.

к.х.н. Шабалин Д.А.: Следует сформулировать четвертую задачу исследований более четко, смысл не вписывается в рамки темы диссертации. Реакция *N*-алленилпиррол-2-карбальдегидов с *o*-фенилендиамином в кислой среде по механизму реакции Канницарро протекать не может, т.к. она проходит только в щелочных условиях.

По итогам обсуждения диссертации " *N*-Алленилпиррол-2-карбальдегиды как платформа для создания аннелированных гетероциклических систем " **принято следующее ЗАКЛЮЧЕНИЕ:**

Актуальность работы. Поиск новых гибких и универсальных подходов к дизайну гетероциклических систем на протяжении многих десятилетий остается одним из самых важных направлений тонкого органического синтеза. Эти исследования открывают путь к созданию широкого спектра фармацевтических препаратов, строительных блоков для построения сложных молекулярных систем, высокотехнологичных материалов прикладного назначения.

Практическую важность представляют различные гетероциклические ансамбли, состоящие из нескольких гетероциклов, вследствие чего возможна синергия характерных свойств каждого класса. Особое место среди них занимают аннелированные гетероциклические системы. В первую очередь, это обусловлено тем, что аннелированные системы имеют жесткий каркас, поэтому их пространственная структура мало трансформируется под действием внешних факторов. Это крайне важно при направленном создании фармацевтических препаратов по принципу вещество-мишень (таргетный препарат), а также электронных устройств, где важную роль играет то, в каком электронном состоянии находится молекула, и, желательно, отсутствие безизлучательных переходов, часто связанных именно с перестройкой внутренней геометрии молекулы. Таким образом, соединения, сочетающие в себе жесткий аннелированный каркас и уникальные свойства входящих в эти системы гетероциклов, являются перспективными объектами исследования, что делает актуальным развитие новых препаративно значимых подходов к построению таких систем на основе простых соединений – алленов.

Аллены представляют собой важный класс органических соединений, характеризующийся высокой реакционной способностью. Долгое время считалось, что аллены являются промежуточными продуктами и нестабильными химическими соединениями, что сдерживало развитие исследований в данной области, однако открытие значительного количества природных соединений, содержащих алленовый фрагмент, повысило интерес к этому классу молекул за последние десятилетия. На сегодняшний день аллены являются ценными синтетическими прекурсорами в тонком органическом синтезе, способными вступать во всевозможные реакции присоединения, как электрофильные и нуклеофильные, так и реакции циклоприсоединения.

В данной работе подходы к созданию аннелированных гетероциклических ансамблей базируются на функционализации пиррола. Функционализированные пирролы в органической химии представляют собой важный класс универсальных

строительных блоков для направленного синтеза широкого спектра соединений и материалов с заданными свойствами. Такие соединения находят все большее применение в синтезе фармацевтических препаратов и аналогов природных соединений.

Исследования проводились в соответствии с планом НИР Иркутского института химии им. А. Е. Фаворского СО РАН по темам: «Разработка оригинальной энерго- и ресурсосберегающих («зеленых») методов синтеза новых органических и элементоорганических соединений, ориентированных на фармацевтическую промышленность, передовые материалы и малотоннажную химию, с использованием алкинов, алкенов, аренов и гетаренов – продуктов газо-, нефте-, и углепереработки, а также возобновляемого сырья» (Рег.№ АААА-А16-116112510005-7) и «Концептуально новые энерго- и ресурсосберегающие, атом-экономные и экобезопасные методы органического синтеза и фундаментальные химические реакции на основе ацетиленов и других продуктов газо-, нефте- и углепереработки в интересах фармацевтики, медицинской химии, высоких технологий и оригинальных импорт-замещающих малотоннажных производств» (Рег.№ 121021000199-6). Отдельные разделы работы выполнялись при государственной поддержке ведущих научных школ (грант № НШ-7145.2016.3) и гранта РФФИ «*N*-алленилпиррол-2-карбальдегиды как платформа для создания аннелированных гетероциклических систем» (№19-33-90051), а также молодежного проекта Иркутского института химии им. А. Е. Фаворского СО РАН «Взаимодействие *N*-алленилпиррол-2-карбальдегидов с диаминами: одна реакция – много возможностей» (№2021-1).

Цель работы. Разработка новой универсальной методологии построения широкого ряда различных аннелированных гетероциклических систем с пиррольным фрагментом на основе одного класса строительных блоков: ранее неизвестных бифункциональных пирролов – *N*-алленилпиррол-2-карбальдегидов.

Научная новизна и практическая значимость работы. Основным итогом проведенных исследований является создание принципиально новых подходов к построению разнообразных библиотек аннелированных гетероциклических ансамблей, содержащих сразу несколько привилегированных скаффолдов, на основе реакции ранее неизвестных, но ставших легкодоступными *N*-алленилпиррол-2-карбальдегидов с полидентатными нуклеофилами. Впервые были получены фундаментальные данные о реакционной способности *N*-алленилпиррол-2-карбальдегидов и определены основные закономерности и границы применимости разработанных подходов. Детально рассмотрены предполагаемые механизмы протекания проведенных реакций.

Впервые осуществлен синтез *N*-алленилпиррол-2-карбальдегидов последовательным пропаргилированием замещенных *NH*-пирролов в суперосновной системе КОН/ДМСО и введением в полученные *N*-алленилпирролы формильной группы с помощью модифицированной реакции Вильсмайера-Хаака, позволяющей сохранить высокореакционноспособный алленовый фрагмент. Полученные соединения являются перспективными строительными блоками для тонкого органического синтеза.

Получены ранее неизвестные 3-метилпирроло[1,2-*a*]пиазин-2-оксиды путем простой реакции оксимирования *N*-алленилпиррол-2-карбальдегидов.

Разработан простой и эффективный подход к созданию 6-метилбензо[4,5]имидазо[1,2-*a*]пирроло[2,1-*c*]пиазинов путем взаимодействия *N*-алленилпиррол-2-карбальдегидов с *o*-фенилендиамином в спиртовой среде. Обнаружено, что кроме ожидаемого продукта в данном случае образуется неожиданный 5*a*-метил-5*a*,6-дигидро-5*H*,12*H*-бензо[4,5]имидазо[1,2-*a*]пирроло[1,2-*d*]пиазин – продукт с альтернативным сочленением циклов. Установлено, что единственным фактором, влияющим на селективность процесса и соотношение продуктов, является наличие воды в реакционной среде. Дано возможное объяснение влияния воды, рассмотрены предполагаемые механизмы формирования полученных соединений.

Предложен альтернативный метод синтеза высококонденсированных гетероциклических систем – 5-метилбензо[4,5]имидазо[1,2-*a*]пирроло[2,1-*c*]пиазинов – путем взаимодействия предварительно полученных *NH*-пирролилбензимидазолов с пропаргилхлоридом в суперосновной системе КОН/ДМСО.

Показано, что в реакции пропаргилирования незамещенного 2-гидроксиметилпиррола – продукта восстановления *NH*-пиррол-2-карбальдегида – образуются три продукта, и установлено, что управляя условиями реакции (соотношением исходных реагентов, основностью системы и концентрацией раствора) селективно образуется каждый продукт. Пропаргилирование замещенных 2-гидроксиметилпирролов приводит к единственному продукту реакции – 3-метил-1*H*-пирроло[2,1-*c*][1,4]оксазинам.

Достоверность и надежность полученных результатов обеспечена использованием современных методов органического синтеза и анализа полученных соединений методами спектроскопии ЯМР [(¹H, ¹³C, ¹⁵N), в том числе, двумерными гомо- и гетероядерными методами (COSY, NOESY, HMBC, HSQC)], ИК спектроскопии, рентгеноструктурного и элементного анализа.

Личный вклад автора. Все изложенные в диссертации результаты получены лично автором или при его непосредственном участии. Вклад состоит в подборе и анализе литературных данных по теме исследования, планировании и проведении эксперимента, постановке задач. Автор осуществил синтез, выделение и очистку целевых и промежуточных соединений, полученных в работе, проводил подготовку соединений к изучению их физико-химических свойств, анализировал полученные спектры, принимал непосредственное участие в подготовке материалов к публикации в научных журналах и их представлении на научных конференциях.

Апробация работы и публикации. По материалам диссертационной работы опубликовано 7 печатных работ: 4 статьи в международных рецензируемых научных изданиях, индексируемых международными базами данных (Web of Science, Scopus), тезисы 3 докладов были представлены на V Всероссийской с международным участием конференции по органической химии «Новые направления в химии гетероциклических соединений» (Владикавказ, 2018 г.), Школе-конференции молодых ученых с международным участием «VI Научные чтения, посвященные памяти академика А. Е. Фаворского» (Иркутск, 2020 г.),

Всероссийском конгрессе по химии гетероциклических соединений «KOST-2021» (Сочи, 2021 г.).

Материалы диссертационной работы достаточно полно изложены в работах, опубликованных соискателем.

Автореферат диссертационной работы соответствует её содержанию.

Диссертационная работа отвечает требованиям пункта 14 "Положения о присуждении учёных степеней", утверждённого постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г., и не содержит заимствованных материалов и результатов без ссылок на авторов и источник заимствования.

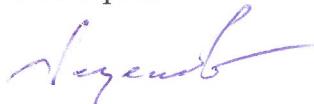
Диссертационная работа Мартыновской С.В., представленная на соискание учёной степени кандидата химических наук, **соответствует специальности 1.4.3. Органическая химия (химические науки)**. Она является научно-квалификационной работой, в которой разработан универсальный подход для создания различных аннелированных гетероциклических систем на основе ранее неизвестных строительных блоков *N*-алленилпиррол-2-карбальдегидов.

Диссертационная работа "*N*-Алленилпиррол-2-карбальдегиды как платформа для создания аннелированных гетероциклических систем" Мартыновской Светланы Валерьевны рекомендуется к защите на соискание учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия в диссертационном совете 24.1.165.01 (Д 003.052.01) при ФГБУН Иркутском институте химии им. А.Е. Фаворского СО РАН.

Заключение принято на заседании специализированной секции "Органическая химия и химия высокомолекулярных соединений" Учёного совета ФГБУН Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского СО РАН.

Результаты голосования: "за" – 35, "против" – нет, "воздержалось" – нет (протокол № 183 от 26 мая 2022 г).

Заместитель председателя специализированной секции
"Органическая химия и химия высокомолекулярных соединений"
Учёного совета Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского
СО РАН д.х.н., доцент, заведующий лабораторией
галогенорганических соединений ФГБУН ИрИХ СО РАН



Розенцвейг И.Б

Секретарь специализированной секции
"Органическая химия и химия высокомолекулярных соединений"
к.х.н., старший научный сотрудник лаборатории
непредельных гетероатомных соединений
ФГБУН ИрИХ СО РАН



Никитина Л.П.