

О Т З Ы В

официального оппонента на диссертационную работу

ЧЕРВЯКОВА Артема Валентиновича

«Синтез и нуклеофильные превращения 8-ароилпирроло[1,2-*a*]пиазин-1,6,7-трионов», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Разработка методов синтеза и функционализации гетероциклических соединений является одним из важнейших направлений в органической химии. Целью настоящего исследования явился синтез ранее неизвестных пирроло[1,2-*a*]пиазин-1,6,7-трионов и изучение реакции этих соединений с нуклеофилами, установление закономерности «структура нуклеофила – регионаправленность реакции». Актуальность исследования, проведенного Червяковым А.В., и направленного на синтез пирроло[1,2-*a*]пиазин-1,6,7-трионов и изучение реакции с нуклеофилами, не вызывает сомнений, внимание к которым обусловлено как теоретическими исследованиями, так и практической значимостью этих соединений.

Диссертационная работа Червякова А.В. изложена на 138 страницах и состоит из введения (6 стр.), литературного обзора с обобщающими выводами по литературным данным (Глава 1, 26 стр.), обсуждения полученных результатов (Глава 2, 49 стр.), экспериментальной части (Глава 3, 34 стр.), в которую включены данные по исследованию биологической активности ряда синтезированных соединений (2 стр.), Заключение (2 стр.), выводов (3 стр.), списка сокращений (1 стр.) и списка цитируемой литературы, включающего 127 наименований зарубежных и отечественных авторов (17 стр.). По моему мнению, приведенное «Заключение» является по существу «Выводами».

В литературном обзоре, который соответствует теме проведенного исследования, обобщены данные по синтезу гетарено[*e*]пиррол-2,3-диононов и реакциям этих соединений с нуклеофилами. Основные работы по синтезу и свойствам гетарено[*e*]пиррол-2,3-диононов проведены Пермской школой химиков, поэтому вполне логично, что более половины ссылок в литературном обзоре приходится именно на исследования этой школы. Из обзора следует, что наиболее доступным и удобным методом синтеза 1*H*-пиррол-2,3-диононов, аннелированных с азагетероциклами стороной [*e*], является взаимодействие гетероциклических енаминов с оксалилхлоридом. Показана высокая реакционная способность гетарено[*e*]пиррол-2,3-диононов, для которых выделены три основных направления реакций с моноклеофилами и семь направлений - с бинуклеофильными реагентами.

В главе 2 приведены результаты, полученные Червяковым А.В., и начинается эта глава с разработки синтеза 8-ароилпирроло[1,2-*a*]пиазин-1,6,7-трионов. Исходными

соединениями для получения этих соединений явились 1-арил-3-(2-арил-2-оксоэтилиден)пиперазин-2-оны, из которых два енамина из шести были синтезированы впервые. Установлено, что первоначально при выдерживании енаминов с оксалилхлоридом при температуре $5 \div 20$ °С образуются 8а-хлорпирроло[1,2-а]пиазин-1,6,7-трионы, нагревание которых в толуоле (до прекращения выделения HCl) образуются целевые пирроло[1,2-а]пиазин-1,6,7-трионы. Эта последовательность, как было установлено Червяковым А.В., является предпочтительной, чем взаимодействие енаминов с оксалилхлоридом при кипячении в толуоле без выделения промежуточных 8а-хлорпроизводных. Полученные пирролопиазинтрионы оказались высокореакционными соединениями, которые реагируют с водой, с первичными и вторичными алифатическими спиртами с образованием соответствующих 8а-гидрокси- или 8а-алкокси-2-арил-8-[арил(гидрокси)метил]тетрагидропирроло[1,2-а]пиазин-1,6,7(2H)-трионов. Как показано, присоединение спиртов и воды к пирролопиазинтрионам обратимо. Аналогично, по 8а-положению пирролопиазинтрионов происходит присоединение тиофенола и 4-нитробензгидразида. Показано, что с фенолом пирролопиазинтрионы не реагируют, а продукт присоединения с 4-нитробензгидразидом при нагревании в безводном диоксане превращается в ароилгидразон, что объясняется обратимостью реакции присоединения.

Реакция пирролопиазинтрионов с первичными арилами (анизидином и *п*-толуидином) и бензиламином при нагревании в диоксане, согласно приведенной схеме, протекает с разрывом связи N⁵-C⁶ в результате атаки N-нуклеофила атома C⁶ и последующей внутримолекулярной циклизации с участием атома азота образующегося амида и бензоильной группы. Однако при проведении данной реакции в толуоле или уксусной кислоте, а не в диоксане, были выделены в качестве основных продуктов реакции диариллоксамиды.

Взаимодействие пирролопиазинтрионов с *о*-фенилендиамином в диоксане при нагревании привело к производным диазепина, которые, в соответствии с приведенной диссертантом схемой, образуются в результате присоединения одной аминогруппы *о*-фенилендиамина к атому C^{8а} пирролопиазинтриона и последующей внутримолекулярной циклизации с участием второй аминогруппы *о*-фенилендиамина и бензоильной группы. Установлено, что производное диазепина образуются и при взаимодействии пирролопиазинтриона с этилендиамином в безводной уксусной кислоте. В случае же 3,4-диаминофуразана был выделен устойчивый продукт присоединения к атому C^{8а}, последующая же циклизация с участием второй аминогруппы 3,4-диаминофуразана и бензоильной группы была осуществлена при кипячении продукта присоединения в без-

водном толуоле с эквимольным количеством дициклогексилкарбодиимида. Аналогичное постадийное превращение наблюдалось и при взаимодействии пирролопирозинтрионов с 2-аминотиофенолом, при этом кипячением реагентов в безводном ацетонитриле был получен продукт присоединения атома серы к атому C^{8a} , последующее кипячение в *o*-ксилоле привело к соответствующим тиазепинам.

Найдено, что взаимодействие пирролопирозинтрионов с 3-алкиламиноциклогекс-2-енонами в безводном диоксане приводит к спиро[индол-3,2'-пирролам]. В то же время взаимодействие пирролопирозинтрионов с 3-ариламиноциклогекс-2-енонами привело к цвиттер-ионным спиро[индол-3,2'-пирролам].

Установлено, что взаимодействие пирролопирозинтриона с 2,4-динитрофенилгидразином в толуоле при нагревании дает пиперазинилиденпиррол, как и в случае реакции пирролопирозинтрионов с первичными ариламинами. Более сложно протекает реакция с 4-нитрофенилгидразином. В этом случае первоначально, согласно приведенной схеме, одна молекула 4-нитрофенилгидразина присоединяется к атому C^{8a} , а вторая молекула 4-нитрофенилгидразина дает 4-нитрофенилгидразон по кетонной группе ($C^7=O$). В образовавшемся соединении происходит перенос бензоильной группы на ариламиногруппу.

Показано, что взаимодействие пирролопирозинтриона с 1,3-индандионом приводит с небольшим выходом к полициклическому спиросоединению. Приведена схема образования полициклического спиросоединения, согласно которой он образуется в результате реакции пирролопирозинтриона с биндоном. Действительно, проведение реакции пирролопирозинтриона с биндоном привело к полициклическому спиросоединению с хорошим выходом и предложенная схема представляется наиболее вероятной.

По итогам полученных результатов были определены основные пути взаимодействия пирролопирозинтрионов как с моноклеофилами, так и с бинуклеофилами, и можно согласиться с высказанным диссертантом мнением о целенаправленном синтезе гетероциклов с «варьируемыми функциональными заместителями» (см. стр. 59, 62, 63, 67).

Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений, выводы вполне обоснованы. Для доказательства строения синтезированных соединений использованы методы ЯМР (1H и ^{13}C), ИК-спектроскопии; состав продуктов реакций подтвержден элементным анализом. Для установления строения синтезированных соединений использовался достаточно широко метод РСА. Полученные результаты представляют научный и практический интерес. Исследование анальгетической активности ряда синтезированных соединений выявило, что активность некоторых соединений превышает

эффект препарата сравнения – анальгина. По материалам диссертационной работы опубликованы 4 статьи в «Журнале органической химии», получен патент РФ и одно положительное решение по заявке на получение патента РФ. Материалы диссертационной работы Червякова А.В. прошли апробацию на Международной и двух Всероссийских конференциях с международным участием (3 конференции).

Принципиальных замечаний по диссертационной работе Червякова А.В. нет, однако имеется ряд замечаний, помимо опечаток, которые понятны и не стоит акцентировать внимание (например, встречаются, что реакцию проводили не только в течение... мин, но и в течении...мин; мультиплетность встречается не только в виде дублета, но также и в виде дуплета). Кроме этого можно отметить опечатки в структурах (стр. 26, схема 1.35, лишние атомы водорода) или ошибки (стр. 22, схема 1.26, по тексту метильная группа, а в структуре этильная группа; соединение **11** на стр. 54, пропущена метильная группа) в структурах. Встречаются опечатки и в номерах соединений в экспериментальной части (стр. 100, 102, 104, 105). Вызывает сомнение ссылка [24-8] на стр. 13 (возможно, имелись в виду ссылки 24-28?).

Из замечаний можно отметить следующее. В литературном обзоре отсутствует нумерация соединений и не приводятся ссылки на схемы реакций, которые идут за текстом и пронумерованы, что не позволяет однозначно говорить о правильности приведенных структур. Так, например, на стр. 12 говорится, что «Реакция 6-метил-2,3,4,5-тетрагидропиридина с оксалилхлоридом в присутствии триэтиламина...», но в схеме 1.7 структура этого соединения отсутствует. Возникает вопрос относительно отнесения полос в ИК спектре к валентным колебаниям связей C=O. В ИК спектре соединений **26a-г** не указывается положение полосы, относящееся к валентным колебаниям связей C=O циклогексенонового кольца как при обсуждении результатов (стр. 69), так и в экспериментальной части (стр. 105 – 108). Это же замечание относится и к цвиттер-ионным соединениям **29a-г** (стр. 72, 108-110). При обсуждении спектра ЯМР ^1H соединения **35** на стр. 79 не указано наличие в спектре сигналов метиленовых протонов в положении 8 гетероцикла, хотя в экспериментальной части на стр. 113 для этих двух протонов указан один дублет с константой 18.7 Гц, что позволяет предположить неэквивалентность этих протонов. Необходимо пояснение. Для этого соединения не приведены данные элементного анализа, хотя есть данные РСА. Возникает вопрос относительно правильности отнесения химических сдвигов для большинства сигналов для протонов метиленового мостика (C³-C⁴), так как иногда их химические сдвиги отличаются примерно на 0.1 м.д. (соединения **2a**, **4a**, **5b** и др.). Возникают вопросы и относительно констант спин-спиновой связи между взаимодействующими протонами. Почему они не совпадают, на-

пример, для соединений **6a-в**, **13a-в**, **29a-г**, **31**, **33**. Константы спин-спиновой связи между взаимодействующими протонами не могут не совпадать.

На мой взгляд, является неудачным выражение «Оба гетероциклических атома азота являются плоскими...» на стр. 79. Сказались компьютерные возможности при оформлении диссертационной работы и связанные с этим ошибки. Так на стр. 90 есть часть предложения «Раствор 6.0 г (15.7 ммоль)», но к чему это относится понять сложно. С этим связана, можно полагать, и неточность в названии соединения **13б**, так как в соединении кроме фенильной группы, имеется и 4-хлорфенильная группа (стр.101). На стр. 45 диссертационной работы сказано, что «По данным РСА, соединение **5в** кристаллизуется ... в виде сольвата водой в соотношении 1:2...», однако по данным элементного анализа вода в молекуле не присутствует (стр. 93). Этот же вопрос относится и к соединению **21б**, для которого в тексте диссертационной работы на стр. 67 сказано, что «Соединение **21б** кристаллизуется... в виде сольвата с ацетонитрилом», однако по данным элементного анализа ацетонитрил в молекуле не присутствует (стр. 104). Требуется пояснение, почему приведенная брутто-формула для соединения **10б** и данные элементного анализа не совпадают с приведенной структурой на стр. 98. В работе отсутствуют данные элементного анализа для соединения **33** (стр. 113).

Считаю, что в «Списке литературы» необходимо приводить ссылки на оригинальные версии, а не на переводные (английские) версии. Так, в диссертационной работе приведены ссылки на переводные английские версии не менее, чем на 25 статей, которые опубликованы на русском языке в «Журнале органической химии» или в журнале «Химия гетероциклических соединений».

Все высказанные замечания не затрагивают значимости и достоверности полученных результатов, обоснованности выводов.

Полученные результаты могут быть использованы в Институте органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН (г. Москва), Московском государственном университете им. М.В. Ломоносова, Санкт-Петербургском государственном университете, Институте органической химии УНЦ РАН (г. УФА), Институте органического синтеза УрО РАН (г. Екатеринбург), Новосибирском институте органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, Институте физической органической химии Ростова-на-Дону и в других организациях, где проводятся исследования по синтезу и изучению свойств оксогетероциклических и поликарбонильных соединений.

Автореферат и опубликованные работы полностью соответствуют содержанию диссертации. В целом, по своей актуальности, объему, уровню, научной и практической значимости рецензируемая работа является научно-квалификационной и, безусловно,

соответствует требованиям п. 9 "Положения о присуждении ученых степеней" от 24 сентября 2013 г. № 842, а Червяков Артем Валентинович заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Доктор химических наук, доцент,
главный научный сотрудник
лаборатории промежуточных продуктов

Тихонов Алексей Яковлевич

ФГБУН Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН
Новосибирск, 630090, пр. Академика Лаврентьева, 9,
тел.: 8(383) 330-88-67
e-mail: alyatikh@nioch.nsc.ru

18 декабря 2017 г.

Подпись д.х.н. Тихонова А.Я. заверяю
Ученый секретарь НИОХ СО РАН, к.х.н.



Бредихин Р.А.