

О Т З Ы В

официального оппонента о диссертационной работе

Червякова Артема Валентиновича

«СИНТЕЗ И НУКЛЕОФИЛЬНЫЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ

8-АРОИЛПИРРОЛО[1,2-*a*]ПИРАЗИН-1,6,7-ТРИОНОВ»,

представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук

по специальности 02.00.03 – органическая химия

Актуальность темы диссертации

Одной из задач, стоящих перед современной органической химией, является изучение химических свойств различных карбонильных производных гетероциклов, на основе которых возможно получение новых классов гетероциклических соединений, в том числе обладающих полезными свойствами.

Гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионы (1*H*-пиррол-2,3-дионы, аннелированные по стороне [*e*] гетерофрагментом) и их производные являются легкодоступными, высокоактивными полиэлектрофильными субстратами, на основе которых синтезирован широкий ряд гетероциклических соединений, в том числе обладающих различным спектром фармакологической активности – среди их представителей обнаружены вещества с противодиабетической, противовоспалительной, анальгетической, антимикробной, антикоагулянтной и противораковой активностью.

Ранее проводились изучения нуклеофильных превращений пирроло[2,1-*a*]изохинолин-2,3-дионов, пирроло[2,1-*c*][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионов и пирроло[1,2-*a*]хиноксалин-1,2,4-трионов, тогда как в рамках обозначенной темы исследованиями пирроло[1,2-*a*]пиразин-1,6,7-трионы охвачены не были.

В связи с приведенными данными исследования химических превращений пирроло[1,2-*a*]пиразин-1,6,7-трионов и анализ их закономерностей являются важной задачей органической химии, а диссертационная работа Червякова Артема Валентиновича «Синтез и нуклеофильные превращения 8-ароилпирроло[1,2-*a*]пиразин-1,6,7-трионов» **имеет высокую актуальность.**

В качестве конкретной **цели исследования** автор сформулировал следующее – разработка метода синтеза и комплексное использование пирроло[1,2-*a*]пиразин-1,6,7-трионов в реакциях нуклеофильного присоединения, гетероциклизации,

дециклизации и перегруппировки; установление закономерностей «структура нуклеофила – регионаправленность реакции» с целью сформулировать критерии, позволяющие прогнозировать исход реакций.

Общая характеристика диссертационной работы

Представленная диссертационная работа оформлена традиционно, в соответствии с правилами ВАК Российской Федерации. Диссертационная работа изложена на 139 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы (глава 1), обсуждения результатов собственных исследований (глава 2), экспериментальной части (глава 3), заключения и выводов, содержит 13 рисунков, 3 таблицы. Список литературы включает 127 наименований работ отечественных и зарубежных авторов.

В главе 1 приведен *обзор литературы*, посвященный данным по синтезу гетарено[е]пиррол-2,3-дионов и их взаимодействию с О-, S-, N-мононуклеофильными и 1,2-N,N-, 1,3-C,N-, 1,4-N,N-, 1,4-N,S-бинуклеофильными реагентами. Он является обоснованным и целесообразным, поскольку *хорошо отражает актуальность и перспективность исследований*. В выводах по главе 1 диссертант резюмирует зависимость вариативности реакций полиэлектрофильных гетарено[е]пиррол-2,3-дионов с нуклеофильными агентами, наглядно демонстрируя многовариантность возможных продуктов превращений.

Собственное исследование автора заключается в поиске, анализе и обобщении научной литературы по синтезу и химическим свойствам гетарено[е]пиррол-2,3-дионов, планировании и выполнении химических экспериментов, анализе экспериментальных и спектральных данных, обработке и обобщении результатов.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов, рекомендаций и заключений

Результаты рецензируемой работы сомнений не вызывают, поскольку получены на основе квалифицированного применения современных методов органического синтеза и физико-химического исследования. Результаты обсуждены с привлечением известных ранее литературных данных.

Научная новизна проведенных исследований и полученных результатов

Наиболее яркие **научные достижения** представленной работы заключаются в следующем:

- Впервые установлена структура интермедиата в реакции 3-метиленпиперазин-2-онов с оксалилхлоридом. Изучено влияние природы моноклеофилов на направление реакции с 8-ароилпирроло[1,2-*a*]пиазин-1,6,7(2*H*)-трионами, причем в случае N-моноклеофилов направление реакции удастся контролировать варьированием полярности растворителя и температуры реакции.
- Исследованы рециклизации пирроло[1,2-*a*]пиазин-1,6,7-трионов под действием ариламинов, 3-аминоциклогекс-2-енонов, 2,4-динитрофенилгидразина, приводящие к построению малодоступных гетероциклических систем 4-(пиперазин-2-илиден)пиррола и спиро[индол-3,2'-пиррола].
- Изучены гетероциклизации пирроло[1,2-*a*]пиазин-1,6,7-трионов под действием 1,2-диаминов, *o*-аминотиофенола, биндона, приводящие к построению малодоступных или ранее недоступных гетероциклических систем пиазино[1',2':1,2]пирроло[2,3-*e*][1,4]диазепина, их [1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]- и бензо[*b*]аналогов, бензо[*b*]пиазино[1',2':1,2]пирроло[3,2-*f*][1,4]тиазепина и спиро[инден-2,8'-[7,13*b*]метаноиндено[2,1-*c*]пиазино[1,2-*a*]азепина].
- На примере взаимодействия пирроло[1,2-*a*]пиазин-1,6,7-трионов с 4-нитрофенилгидразином наблюдался [1,4]-ацилотропный сдвиг ароильной группы, редкий пример для химии гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионон. На примере взаимодействия пирроло[1,2-*a*]пиазин-1,6,7-трионов с биндоном наблюдалось перспективное для синтетической органической химии [3+3] присоединение, приводящее к образованию двух углерод-углеродных связей в мягких условиях.
- Исследовано влияние заместителей в нуклеофильных реагентах на направление реакций и выход продуктов.

Практическая значимость представленной работы определяется следующим:

- Разработаны препаративные методы синтеза ранее неописанных пирроло[1,2-*a*]пиазин-1,6,7-трионов, 8*a*-хлорпирроло[1,2-*a*]пиазин-1,6,7-трионов, 8*a*-гидроксипирроло[1,2-*a*]пиазин-1,6,7-трионов, 8*a*-алкоксипирроло[1,2-

a]пиразин-1,6,7-трионов, 8*a*-ариллтиопирроло[1,2-*a*]пиразин-1,6,7-трионов, 8*a*-гетариламинопирроло[1,2-*a*]пиразин-1,6,7-трионов 4-(пиперазин-2-илиден)пирролидин-2,3-дионон, пиразино[1',2':1,2]пирроло[2,3-*e*][1,4]дiazепин-1,6,7-трионов, бензо[*b*]пиразино[1',2':1,2]пирроло[2,3-*e*][1,4]дiazепин-1,6,7-трионов, [1,2,5]оксадиазоло[3,4-*b*]пиразино[1',2':1,2]пирроло[2,3-*e*][1,4]дiazепин-1,6,7-трионов, бензо[*b*]пиразино[1',2':1,2]пирроло[3,2-*f*][1,4]дiazепин-1,6,7-трионов, 4'-гидрокси-1'-(2-(фениламино)этил)спиро[индол-3,2'-пирролов], 1'-[2-(фениламмоний)этил]спиро[индол-3,2'-пиррол]-4'-олатов, N'-[пирроло[1,2-*a*]пиразин-8*a*-ил]бензгидразидов, N'-(пирроло[1,2-*a*]пиразин-7-илиден)бензгидразидов, спиро[инден-2,8'-[7,13*b*]метаноиндено[2,1-*c*]пиразино[1,2-*a*]азепин]-1,1',3,6',13'-пентаонон.

- Разработан новый подход к синтезу аналогов цикло(Gly-Pro), представителя 2,5-дикетопиперазинов – самых малых циклических пептидов из известных.
- Получены результаты анализа анальгетической активности синтезированных соединений. Среди синтезированных соединений обнаружены вещества, проявляющие анальгетическую активность, превышающую активность препарата сравнения анальгина.

Таким образом, можно сказать, что цель работы, сформулированная в постановочной части, автором достигнута. Представленные в работе **научные положения, выводы и рекомендации** являются обоснованными. Основные результаты работы опубликованы в виде четырех статей в рецензируемом научном журнале «Журнал органической химии», входящем в перечень ВАК, получены 1 патент на изобретение и 1 положительное решения по заявке на получение патента РФ, а также были доложены на 3 научных конференциях. Автореферат и публикации **полностью отражают** содержание диссертации.

Работа написана хорошим научным языком, практически лишена методических и стилистических недостатков, тем не менее, при ее прочтении возникли некоторые **вопросы и замечания:**

- При всем многообразии новых синтезированных гетероциклических систем для большинства веществ не приведены данные спектроскопии ЯМР ¹³C, в

настоящее время являющиеся рутинной и обязательной характеристикой новых описываемых соединений.

- В качестве доказательства структур синтезированных соединений автор приводит в тексте диссертации как описание спектральных данных (ИК, ЯМР ^1H), так и приводит данные РСА и сравнение с литературными источниками. Однако ни в одном случае нет анализа масс-спектров или данных двумерной спектроскопии ЯМР. На мой взгляд, новые синтезированные соединения также представляют значительный интерес с точки зрения структурных исследований и этими методами (масс-спектрометрия, спектроскопия 2D ЯМР).
- В чем заключается влияние ароматического заместителя при образовании цвиттер-ионных спиро[индол-3,2'-пирролов] **29а-г** по сравнению с продуктами взаимодействия пирролопирозинтрионов **2а,б** с N-алкиленаминами **28** (стр. 71 диссертации (схемы 2.25 и 2.26))?
- Чем автор может объяснить различие в протекании реакции пирролопирозинтриона **2а** с 2,4-динитрофенилгидразином и 4-нитрофенилгидразином, когда в одинаковых условиях в одном случае образуется продукт с выходом 94%, а в другом наблюдается сложная смесь продуктов (схемы 2.30 и 2.31)?
- В диссертации имеются ошибки в употреблении терминов и незначительное количество опечаток. Так, например, на стр. 100, 101 диссертации при описании спектральных характеристик соединений **13а-в** не совпадают константы ССВ в сигналах взаимодействующих протонов при C^4 и C^3 .

Высказанные замечания и вопросы не снижают общую высокую оценку представленного исследования. На основании проведенного анализа считаю, что работа Червякова А.В. вносит весомый вклад в решение актуальной научно-практической задачи – разработка метода синтеза и комплексное использование пирроло[1,2-*a*]пирозин-1,6,7-трионов в реакциях с нуклеофилами, установление закономерностей «структура нуклеофила – регионаправленность реакции» с целью сформулировать критерии, позволяющие прогнозировать исход реакций. Таким

образом, работа **соответствует пункту 9 Положения** о порядке присуждения ученых степеней.

По актуальности избранной темы, степени обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, их достоверности и новизне диссертационная работа **соответствует всем требованиям ВАК** о порядке присуждения ученых степеней, а ее автор, Червяков Артем Валентинович, **заслуживает присуждения** ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Официальный оппонент,

Доцент, кандидат химических наук

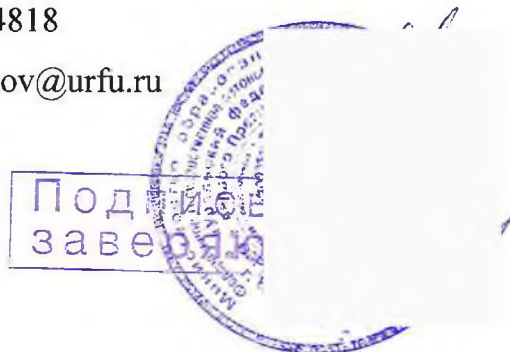
Ельцов Олег Станиславович

Заведующий лабораторией комплексных исследований и экспертной оценки органических материалов Центра коллективного пользования Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н.Ельцина».

620002, Екатеринбург, ул. Мира, 28.

тел. (343)3754818

e-mail: o.s.eltsov@urfu.ru



27.12.2017