

«Утверждаю»

Проректор Федерального государственного
бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Московский государственный
университет имени М.В.Ломоносова»



А.А.Федянин

« 15 » сентября 2017г.

Отзыв

ведущей организации ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова» на диссертационную работу Сагитовой Елены Фаритовны на тему «Пуш-пульные этенилпирролы в дизайне функционализированных линейно связанных и конденсированных пиррольных систем» предоставленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности: 02.00.03

Целью диссертационной работы Сагитовой Елены Фаритовны «Пуш-пульные этенилпирролы в дизайне функционализированных линейно связанных и конденсированных пиррольных систем» является исследование C-этенилпирролов с пуш-пульной комбинацией заместителей в качестве прекурсоров в синтезе разнообразных гетероциклических соединений и разработка на их основе эффективных синтетических подходов к ряду пирролсодержащих ансамблей (бипирролам, пирролил-пиридинам), а также к конденсированным азаетероциклам (пирролопиразинам, пирролизинам).

Ароматические азотсодержащие гетероциклы, такие как пирролы, пиридины, пиразины, пирролизины, занимают особое место среди органических соединений как ключевые структурные элементы многих природных и биологически активных веществ, а также лекарственных препаратов, обладающих широким спектром фармакологического действия. Объединение нескольких азаетероциклов в одной молекуле (в виде ансамбля или конденсированного соединения) может обеспечивать новые биологически важные свойства. Однако, несмотря на очевидную перспективность таких соединений, до сих пор не существует достаточно общей и простой методологии построения таких систем с

одновременным управляемым введением в них наиболее важных фармакологических заместителей и функциональных групп. В связи с этим создание новых подходов к синтезу таких соединений остается важной задачей органической химии. В этом отношении особое внимание привлекают методы, основанные на гетероциклизации пуш-пульных енаминов.

Диссертационная работа Сагитовой Елены Фаритовны построена по стандартной схеме. Диссертация изложена на 219 страницах и состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка литературы, включающего 333 ссылки.

Во «Введении» убедительно показана актуальность темы диссертационной работы, обоснованы конкретные цели исследования и возможные пути достижения этих целей.

В диссертационной работе имеется обзор литературы, посвященный методам синтеза пуш-пульных енаминов и описанию реакционной способности соединений этого типа. Следует отметить, что рассматриваемый материал изложен ясно и лаконично и основан на анализе современной литературы.

В «Обсуждении результатов» подробно описана проделанная исследовательская работа, обсуждаются результаты этой работы и обосновываются выводы.

Диссертация содержит необходимые детали проведенных экспериментов, описаны методики синтеза промежуточных и целевых соединений, приведены спектральные характеристики полученных веществ.

Работа имеет множество синтетических находок, очень полезных для развития химии гетероциклических соединений. В ней систематически изучена реакция 1-амино-3-имино-3*H*-пирролизин-2-карбонитрилов с 1-хлорацетофеноном и на ее основе разработан метод синтеза труднодоступных бипирролов с соседними амино- и нитрильными функциями. Установлено, что данная реакция протекает через промежуточные 1-бензоилметиламино-3-имино-3*H*-пирролизины, рециклизация которых в присутствии оснований завершается образованием 2,2'- или 2,3'-бипирролов.

Предложена оригинальная методология синтеза пирроло[1,2-*a*]пиазинов, базирующаяся на алкинировании пирролов при действии ацилбромацетиленов, присоединении по Михаэлю пропаргиламина и последующей основно-катализируемой гетероциклизации с участием *NH*-фрагмента пиррола и тройной связи. Реализован новый подход к синтезу пирролил-пиридинов на основе медь-катализируемой циклизации *N*-

пропаргил(пирролил)енаминонов. Осуществлена некаталитическая каскадная циклизация *N*-бензил(пирролил)енаминонов с ацилацетиленами в аминокетопирролизины.

Основным итогом проведенных исследований является создание эффективных в препаративном отношении методов синтеза гетероциклических пирролсодержащих ансамблей (бипирролов, пирролил-пиридинов) и конденсированных азаетероциклов (пирролопиперазинов, пирролизинов) на основе *S*-этилпирролов с пуш-пульной комбинацией заместителей.

Таким образом, поставленные в диссертации цели были достигнуты. В ходе работы найдены новые эффективные синтетические подходы к синтезу различных гетероциклических систем, содержащих пиррольное ядро. Данная диссертационная работа вносит существенный вклад в развитие химии гетероциклических соединений, что подтверждается наличием 4 публикаций в международных научных журналах, среди которых *Journal of Sulfur Chemistry*, *Tetrahedron Letters* и *Organic Letters*.

Научная новизна и практическая значимость работы не вызывают сомнений. В ходе работы впервые реализована реакция этилсульфанилцианоэтилпирролов с производными анилина, приводящая к анилиноцианоэтилпирролам и анилиноиминопирролизином – прекурсорам в синтезе бипирролов. На основе реакции аминоминопирролизинов с 1-хлорацетофеноном разработана оригинальная методология синтеза бипирролов с вицинальными амино- и нитрильными заместителями – перспективных прекурсоров для получения производных пурина с пиррольным кольцом. Найдены условия, позволяющие получить как 2,2'-, так и 2,3'-бипирролы.

Разработан эффективный подход к (пирролил)аминоенонам, включающий комбинацию двух стадий: кросс-сочетание пирролов с ацилбромацетиленами в среде твердого оксида алюминия и нуклеофильное присоединение аминов (бензиламин, пропаргиламин) к полученным 2-ацилэтилпирролам.

Показано, что *N*-пропаргиламино(пирролил)еноны в зависимости от их строения и от условий реакции могут циклизоваться как в пирроло[1,2-*a*]пиперазины (с экзо-, либо с эндоциклической двойной связью), так и в пирролил-пиридины.

Обнаружена неожиданная некаталитическая хемо- и региоселективная реакция *N*-бензиламино(пирролил)енонов с ацилацетиленами, приводящая к аминокетопирролизином – перспективным строительным блокам для органического синтеза и дизайна лекарственных препаратов.

Личный вклад автора. Включенные в диссертацию результаты получены лично автором или при его непосредственном участии. Соискатель самостоятельно планировал, выполнял и анализировал эксперименты, участвовал в интерпретации полученных данных, в подготовке и написании публикаций. Полученные в ходе выполнения работы вещества надежно охарактеризованы и сомнений в достоверности результатов нет.

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации.

Замечания:

1. Одним и тем же соединениям присвоены разные номера в автореферате и в диссертации. Это создаёт некоторое неудобство при сопоставлении отдельных фрагментов этих текстов.
2. В тексте диссертации присутствует ряд опечаток и неудачных речевых оборотов. Например, «к нашему сведению» (с. 60) вместо «насколько нам известно», «экстраординарная перегруппировка» (с. 65), название главы «Методические подробности» вместо «Экспериментальная часть».
3. Вызывает сомнение правильность определения структуры побочного продукта **15** (или **13** в автореферате), представляющего, по предположению, енольную форму кетона **14в** (или **12в** в автореферате), который также выделен и охарактеризован. Как правило, подобные енолы, не содержащие акцепторных групп, являются менее стабильными таутомерами, и в условиях, при которых возможна таутомеризация (основная среда, протонные растворители), и их невозможно отделить от более стабильного таутомера. Помимо прочего, в описании спектра ЯМР ^1H соединения **15** отсутствует один из самых важных сигналов, необходимых для обоснования его строения – сигнал протона в винильном положении.

Следует отметить, что сделанные замечания не снижают общего исключительно благоприятного впечатления от работы.

Таким образом, диссертация Сагитовой Елены Фаритовны является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи использования пуш-пульных этенилпирролов в синтезе новых типов линейно связанных и конденсированных пиррольных систем, имеющей большое значение для развития синтетической органической химии. Это соответствует требованиям п. 9 Постановления Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. N 842 "О порядке присуждения ученых степеней" (с изменениями, внесенными Постановлением Правительства РФ от 21 апреля 2016г. № 335), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее

автор заслуживает присуждения искомой ученой степени.

Отзыв подготовил д.х.н. профессор кафедры органической химии Николай Вадимович Лукашев.

Отзыв заслушан и утвержден на заседании научного коллоквиума №40 кафедры органической Химического факультета Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова, протокол заседания № 40 от «14 »сентября 2017 г.

Заведующий кафедрой органической химии Химического факультета МГУ имени М.В.Ломоносова д.х.н. профессор

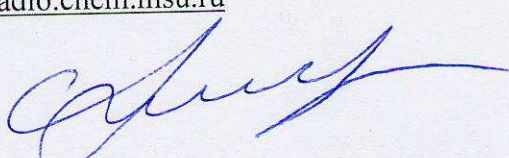

В. Г. Ненайденко

Почтовый адрес: Москва, 119991, Ленинские Горы, д.1стр. 3, химический факультет МГУ


Телефон: +7 495 939 3571

Электронная почта: stepan@radio.chem.msu.ru

Секретарь заседания


Профессор, д.х.н. С. З. Вацадзе,

Зам. декана Химического факультета МГУ имени М.В.Ломоносова по научной работе,
хл.-корр. РАН, д.х.н., профессор


С.Н.Калмыков