

ОТЗЫВ

официального оппонента о диссертационной работе

Сагитовой Елены Фаритовны

«Пуш-пульные этенилпирролы в дизайне функционализированных линейно связанных и конденсированных пиррольных систем», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности

02.00.03 – Органическая химия.

Актуальность представленной работы определяется важностью ароматических азотсодержащих гетероциклических соединений – пирролов, пиридинов, пиазинов и пирролизинов как структурных фрагментов многих природных и биологически активных веществ, а также лекарственных препаратов широкого спектра действия. Новые биологически ценные свойства могут проявляться в ансамбле или конденсированной структуре из нескольких азагетероциклов, содержащих фармакологические и функциональные группы. Однако до настоящего времени нет общей и простой методологии построения таких сложных гетероциклов с сопутствующей направленной функционализацией. В этой связи, разработка достаточно общего подхода к синтезу функционализированных линейно связанных и конденсированных пиррольных систем на основе гетероциклизации пуш-пульных С-этилипирролов является весьма актуальной и составила цель настоящей диссертационной работы.

Степень обоснованности выводов, сформулированных в диссертации, их достоверность и научная новизна. Основным итогом исследований Сагитовой Е.Ф. явилась разработка высокоэффективных в препаративном отношении методов синтеза ранее неизвестных 2-этилипирролов с пуш-пульной комбинацией заместителей при двойной связи (пирролиламиноакрилонитрилов и пирролиламиноенонов) и демонстрация возможности синтеза на их основе функционализированных линейно связанных и конденсированных пиррольных систем, таких как, бипирролы, пирролил-пиридины, пирролопиазины, пирролизины.

Автором найдены новые подходы к синтезу линейных и конденсированных бисгетероциклических систем с уникальным набором фармакофорных фрагментов и групп. Разработана стратегия синтеза 2,2'- и 2,3'-бипирролов с вицинальными амино- и циангруппами, перспективными для создания аналогов пурина. Новая стратегия базируется на основе реакции 1-амино-3-имино-3*H*-пирролизинов с α -хлорацетофеноном. Требуемые пирролизины с метил- и фениламиногруппами получены из доступных 2-(2,2-

дициано-1-этилтиоэтенил)пирролов. Причем для синтеза 1-фениламинопирролизинов необходимо участие эквимольного количества триэтиламина, а в случае 5-арилзамещенных пирролов циклизации не происходит.

Показано, что 1-метиламино-2-циан-3-имино-3*H*-пирролизины при нагревании с α -хлорацетофеноном в суперосновной среде (KOH-DMCO) с выходом от 20 до 54% превращаются в 2,2'-бипирролы. В тех же условиях 1-фениламиноаналог превращается в соответствующие 2,3'-бипирролы с выходом 5-10%. В этом случае выделены также продукты аминирования α -хлорацетофенона (14-15%) и продукты дециклизации (35-41%). Последние, как полагает автор, являются интермедиатами, генерирующими в сильно основной среде карбанион с последующей атакой на циангруппу и раскрытием пирролизинового цикла, а протонирование и ароматизация приводит к 2,2'-бипирролам. Дается объяснение также образованию 2,3'-бипирролов, когда предполагается атака карбаниона на C=C-связь.

В ходе изучения механизма образования 2,3'-бипирролов автор обнаружил, что циклизация 1-(*N*-арил-*N*-бензоилметил)амино-2-циан-3-имино-3*H*-пирролизинов при катализировании органическим супероснованием 1,8-дiazобисцикло[5, 4,0]ундецен-7-еном (ДБУ) протекает по другому направлению, приводя вместо 2,3'-бипирролов региоселективно с выходом до 94% к 1-арил-4-амино-5-бензоил-3-циано-2,2'-бипирролам.

Разработан 3-стадийный путь синтеза пирроло[1,2-*a*]пиазинов, включающий конденсацию пирролов с ацилбромацетиленами под действием оксида алюминия в отсутствие растворителя (согласно разработанной под руководством академика Б.А. Трофимова методологии), хемо- и региоселективное нуклеофильное присоединение пропаргилбромида по тройной связи 2-(ацилэтинил)пирролов и катализируемую основанием внутримолекулярную циклизацию образующихся *N*-пропаргиленаминов. Последняя стадия является ключевой и осуществляется под действием карбоната цезия в ДМСО при 60°C. Целевые пирроло[1,2-*a*]пиазины образуются с высоким выходом (91-96%) в виде смеси изомеров с *экзо*- и *эндо*-циклической двойной связью в пиазиновом цикле (преобладающим является кинетически контролируемый *экзо*-изомер (содержание в смеси 70-90%). Показано, что оба изомера могут быть получены в индивидуальном виде. Пирроло[1,2-*a*]пиазины с еноновыми заместителями являются перспективными строительными блоками для органического синтеза и дизайна лекарственных препаратов.

Автором замечено, что циклизация *N*-пропаргиленаминовых пирролов, получаемых на второй стадии синтеза пирроло[1,2-*a*]пиазинов, под действием солей одновалентной меди протекает иначе и приводит с выходом 56-65% к ранее неизвестным пирролил-

пиридинам – потенциальным лекарственным средствам. В то же время, пропаргиленымины, не содержащие заместитель у атома азота в пиррольном кольце, под действием AgNO_3 циклизуются с образованием как пирролилпиридинов, так и пирролилпиразинов (соотношение 2.5:1).

Нуклеофильное присоединение бензиламина к тройной связи 2-ацилэтинилпирролам под действием K_3PO_4 в ДМСО приводит с выходом до 97% к *N*-бензил(пирролил)енаминам, которые, как показано автором, хемо- и региоселективно реагируют с ацилацетиленами, образуя через промежуточные пентадиендионовые пирролы 1-бензиламино-2-ацил-3-ацилметилпирролизины (выход до 80%). Разработанная эффективная некаталитическая сборка аминокетопирролизинов представляет несомненный интерес в дизайне лекарственных препаратов.

Отмеченные результаты работы обладают **научной новизной и практической значимостью**. Их достоверность не вызывает сомнения. Структура полученных соединений надежно установлена с применением современных спектральных методов, включая спектроскопию ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{15}N , ^{19}F , 1D и 2D гомо- и гетероядерные корреляционные методы, рентгеноструктурное исследование кристаллов. Автором представлен вероятный механизм образования 2,2'- и 2,3'-бипирролов, последовательность протекания внутримолекулярной циклизации *N*-пропаргиламино(пирролил)енонов в пирролил-пиридины, согласующаяся с литературными данными. Дано объяснение стереохимическим закономерностям образования *Z*- и *E*-изомеров при нуклеофильном присоединении пропаргиламина к тройной связи 2-ацилэтинилпирролов. Приведено объяснение причин образования пирролопиразинов с *эндо*- или *экзо*-циклической двойной связью при внутримолекулярной циклизации *N*-пропаргиламино(пирролил)енонов.

Выводы диссертации и автореферата, отражающего основное содержание работы, правомерны, обоснованы и вытекают из логики исследования и полученных результатов.

Соответствие диссертации формальным требованиям. Форма обсуждаемого исследования, изложенного на 219 страницах, традиционна: состоит из введения, литературного обзора и двух глав, в которых обсуждаются результаты собственных исследований автора, а также приводятся экспериментальные методики. Диссертация завершается выводами и списком литературы из 333 наименований. Литературный обзор, содержащий сведения о существующих методах и подходах к синтезу пуш-пульных енаминов и их превращениях, написан хорошим языком, читается легко и с интересом. Этот раздел диссертации не только знакомит читателя с положением дел в обсуждаемой

области синтетической органической химии, но и определяет мотивацию исследований диссертанта, логично подводя читателя к формулировке цели работы.

Экспериментальная часть является самым большим разделом диссертации (86 страниц), что свидетельствует о большом объеме выполненного исследования. В этом разделе приведены характеристики использованных в работе физических методов, ссылки на синтез исходных соединений, методики экспериментов, физико-химические и спектральные данные для полученных соединений, которые приведены в той же последовательности как и при обсуждении результатов, что позволяет без затруднения найти характеристики любого из них.

По теме диссертации опубликовано 4 статьи в международных журналах с высоким импакт-фактором. Основные результаты работы представлены на 3-х конференциях. Содержание диссертационной работы с достаточной полнотой отражено в автореферате и представлено в публикациях.

Диссертационная работа весьма тщательно выполнена, претензий по существу к ней нет. **Имеется лишь несколько незначительных замечаний:**

1. Из аминокетона **32и** (в диссертации, стр. 91; в автореферате – соответственно **23н**, стр. 17) стереоселективно образуется и выделен с выходом 79% *2E,4Z*-пентадиенон **34а** (соответственно **26г**). Однако в экспериментальной части не удалось найти описания соединения **34а**. К тому же, согласно структуре соединения **34а** (**26г**), его следует назвать *2Z,4E*-изомером, а не *2E,4Z*.
2. В схеме 24 автореферата следовало бы указать: $R^1 = H$.
3. В схеме 23 автореферата 2-ацилэтилпирролы неверно показаны под номером **19** (стр. 16), тогда как они ранее (стр. 12) были под номером **18**.
4. В названии пирразолинов **35** (стр. 89, диссертация), соответственно **25** (стр. 17, автореферат) вместо «3-метиленацил» следовало бы этот заместитель назвать «3-ацилметил».
5. 1-Хлорацетофенон лучше назвать α -хлорацетофенон, этилсульфанильную группу – этилтиогруппой, «анилиновый заместитель» более корректно назвать «фениламиногруппой».

Приведенные замечания не снижают общий высокий научный уровень рассматриваемой диссертации.

По объему выполненной работы, ее научному уровню, актуальности, научной новизне и значимости результатов диссертация Сагитовой Е.Ф. является научно-квалификационной работой, представляющей значительный теоретический и практический интерес, и **отвечает всем требованиям**, предъявляемым к диссертациям,

представляемым на соискание ученой степени кандидата химических наук, и соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» от 24 сентября 2013 г. № 842. Автор работы, **Сагитова Елена Фаритовна**, несомненно, заслуживает присуждения ей искомой ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Доктор химических наук, профессор,
член-корреспондент АН РБ,
главный научный сотрудник
лаборатории органического синтеза

ФГБУН Институт нефтехимии и катализа РАН
Уфа, 450075,
проспект Октября, 141,
тел. (347)284-35-21
e-mail: odinokov@anrb.ru

 Одиноков Виктор Николаевич

Подпись д.х.н., профессора,
главного научного сотрудника

Одинокова Виктора Николаевича, заверяю:

ученый секретарь Института нефтехимии и катализа РАН,
кандидат химических наук

5 сентября 2017 г.





Спивак Анна Юльевна