

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу на соискание ученой степени кандидата химических наук Зелиной Елены Юрьевны на тему: «Последовательность “кислотный гидролиз замещенных фуранов – внутримолекулярная реакция Пааля-Кнорра” в синтезе 1,2-аннелированных пирролов» по специальности 02.00.03 – «Органическая химия»

Конденсированные пирролы, например, производные индола и триптофана, обладают различной биологической активностью, такой как антибактериальная, противогрибковая, противомаларийная, противоопухолевая, антипсихотическая и ряд других. В течение последних десятилетий при разработке лекарств все больше внимания уделяется созданию полигетероциклических структур: это обусловлено способностью гетероатомов эффективно связываться с различными фрагментами сайтов биомишеней. В связи с этим производные пиррола, аннелированные к другим гетероциклическим кольцам, представляют существенный интерес как объекты для медицинской химии. Одной из ключевых молекулярных платформ, получаемых при переработке биомассы, являются производные фурана – фурфурол, 5-гидроксиметилфурфурол и т.п. Среди аналогичных пятичленных ароматических гетероциклов (пиррол, тиафен) фуран обладает исключительным химическим поведением, поэтому именно он широко используется как современный мультифункциональный строительный блок для органического синтеза. Одним из стратегических синтетических направлений его применения являются реакции деароматизации, которые происходят достаточно легко ввиду невысокой ароматичности фуранового цикла. Так, существуют хорошо разработанные процессы раскрытия цикла с последующим синтетическим применением получаемого 1,4-дизэлектрофильного (как

правило, несимметричного) синтона. Закономерным этапом развития представленной в свое время А. В. Бутиным методологии является поиск одnoreакторных синтезов гетероциклических соединений, основанных на кислотно-катализируемых реакциях фуранов, в которых стадии функционализации и деароматизации фуранового цикла можно проводить без выделения промежуточных соединений. Особенности реакционной способности фуранового цикла могут быть использованы для осуществления внутримолекулярной реакции Пааля-Кнорра через образование промежуточных дикарбонильных соединений. Сказанное выше позволяет утверждать, что исследование в области одnoreакторных превращений фуранов с выходом на новые конденсированные пирролы, которое является сутью представленной Зелиной Е.Ю. работы, относится **к актуальной области современной науки.**

Рецензируемая диссертация состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка литературы и приложения. Работа изложена на 153 страницах, содержит 108 схем, 5 рисунков и 3 таблицы; список литературы включает 228 наименований.

Во Введении обоснованы актуальность темы исследования и степень ее разработанности, сформулированы цели и задачи, показана научная новизна, теоретическая и практическая значимость, представлены основные положения, выносимые на защиту, публикации и степень апробации результатов, личный вклад автора, структура и объем диссертации.

Первая глава работы (обзор литературы) посвящена обсуждению достижений и проблем в области внутримолекулярных превращений аминов на основе фурана для целей синтеза азаетероциклов. Автор тщательно и на высоком профессиональном уровне обсудил вопросы

деароматизации замещенных фуранов под действием электрофилов, радикальной спироциклизации и деароматизации замещенных фуранов под действием нуклеофилов. Проведенный критический анализ литературы позволил Зелиной Е.Ю. сформулировать те направления в этой области органического синтеза, которые либо еще не получили достаточного развития, либо нуждаются в коренных улучшениях с точки зрения современного органического синтеза.

С учетом литературных данных **цель работы** автором сформулирована следующим образом: разработка методологии синтеза 1,2-аннелированных пирролов, основанной на кислотно-катализируемой внутримолекулярной реакции Пааля-Кнорра, с использованием легкодоступных фурановых субстратов как синтетических эквивалентов 1,4- дикарбонильных соединений.

Для достижения цели были поставлены следующие **задачи**:

- разработка методов синтеза исходных замещенных фуранов, содержащих подходящие функциональные группы;
- изучение влияния структуры исходных субстратов и реакционных условий на протекание ключевых превращений; определение факторов, влияющих на направленность кислотно-катализируемой рециклизации фурановых аминов; поиск альтернативных путей раскрытия фуранового цикла;
- определение области применения внутримолекулярной реакции Пааля-Кнорра для получения 1,2-аннелированных пирролов: разработка метода синтеза пирроло[1,2-а][1,4]дiazепин-3-онов из фурфуриламинов; разработка метода синтеза пирроло[1,2-d][1,4]дiazепин-4-онов из 2-фурилэтиламинов; разработка метода синтеза бенз- и гетаренаннелированных пирроло[1,2-d][1,4]дiazепинов из 2-фурилэтиламинов; разработка метода синтеза пирроло[1,2-а]хиноксалинов из фурфуриламинов.

Объектами исследования выбраны легкодоступные фурановые амины как синтетические эквиваленты 1,4-дикарбонильных соединений. Наличие нуклеофильной аминогруппы, связанной с фурановым циклом линкером подходящей длины, позволила разработать удобные и эффективные методы синтеза азагетероциклических соединений. Предметом исследования была кислотно-катализируемая внутримолекулярная реакция Пааля-Кнорра в синтезе 1,2-аннелированных пирролов.

Основные достижения работы в плане **научной новизны** и **практической важности** заключаются в следующем. Изучены фундаментальные аспекты химических превращений фуранов в гетероциклические соединения; выявлены закономерности протекающих процессов. Изучена возможность применения замещенных фуранов для синтеза 1,2-аннелированных пирролов с помощью последовательности «кислотный гидролиз замещенных фуранов – внутримолекулярная реакция Пааля-Кнорра». Предложен альтернативный одnoreакторный метод синтеза пирроло[1,2-а][1,4]дiazепин-3-онов и изомерных им пирроло[1,2-d][1,4]дiazепин-4-онов, основанный на использовании легкодоступных *N*-Вос-аминокислот, а также соответствующих фурфуриламинов и 2-фурилэтиламинов.

Достоверность полученных результатов определяется использованием современных физико-химических и биологических методов исследования. Строение и чистота синтезированных соединений подтверждены данными ^1H и ^{13}C ЯМР-спектроскопии, ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии высокого разрешения (HRMS), для трех продуктов представлены результаты рентгенодифракционных исследований монокристаллов.

Основное содержание диссертационного исследования отражено в

3 статьях (все - из списка изданий, рекомендованных для защиты в диссертационных советах МГУ), тезисах 13 докладов на отечественных и международных конференциях и 2 патентах Российской Федерации. Приведенный список публикаций убедительно свидетельствует о достаточно высокой оценке химическим сообществом работ автора.

Ключевым достижением данной работы оппонент считает методически выверенное отношение к проведению экспериментов и пониманию проделанной работы. Необходимо отметить предположенную и затем подтвержденную экспериментально идею о возможности однореакторного превращения смеси **5** и **9** в **4**. То же самое можно сказать и об остальных разделах этой замечательной работы.

Особо хотел бы отметить грамотное, проведенное с любовью к своему материалу, написание работы, в частности, иллюстративный материал раздела Обсуждение результатов. Также удобно рассматривать раздел Экспериментальная часть, снабженный структурами обсуждаемых соединений. Не могу не отметить важность приведения в Приложении данных РСИ и биологических испытаний.

В результате проведенного оппонентом анализа текста диссертации, автореферата и публикаций Зелиной Е.Ю. можно заявить, что **цель работы достигнута**. Представленные в работе **научные положения, выводы и рекомендации** являются обоснованными. Автореферат и публикации полностью отражают содержание работы.

Работа практически лишена методических и стилистических недостатков. Тем не менее, по работе могут быть сделаны некоторые замечания и заданы вопросы, которые могут стать основой для плодотворной дискуссии:

- *обсуждение результатов*: когда автор говорит «широкая серия соединений такого-то ряда», какое количество соединений имеется в виду? Связано ли это с природой заместителей в разных положениях

целевых молекул?

- *обсуждение результатов, Схема 5:* превращение **2a** в **3a** занимает сутки, но при этом наличие **3a** не удалось установить – как автор это объясняет?
- *там же:* чем можно объяснить длительность превращения **3a** в **4a**?
- *обсуждение результатов, стр. 48:* не очевидно применение *D*-аланина при наличии более доступного *L*-изомера;
- *там же:* автор пишет «Мы нашли, что целевые пирролодiazепины образуются без потери оптической чистоты»; для однозначного подтверждения данного заявления необходимо иметь данные об оптической чистоте исходных аминокислот, а также подтверждение абсолютной конфигурации продуктов **13q** и **13r**;
- *редакторские и стилистические:* «электронно-избыточная»; «синтетическая труднодоступность»; «аминоксилота»; «с электронной ударной ионизацией»; опечатка в формуле **4a** на стр. 77.

Указанные замечания не умаляют значимости анализируемого диссертационного исследования. Диссертация отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В. Ломоносова к работам подобного рода. Содержание диссертации соответствует паспорту специальности 02.00.03 – «Органическая химия» (по химическим наукам), а также критериям, определенным пп. 2.1-2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М. В. Ломоносова, а также оформлена, согласно приложениям № 5, 6 Положения о диссертационном совете Московского государственного университета имени М. В. Ломоносова.

Таким образом, соискатель Зелина Елена Юрьевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – «Органическая химия».

Официальный оппонент:

доктор химических наук,
профессор РАН,

заведующий лабораторией супрамолекулярной химии (№2)
Федерального государственного бюджетного учреждения науки
«Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской
академии наук» (ИОХ РАН)

Вацадзе Сергей Зурабович

04 февраля 2021 г.

Контактные данные:

Тел: e-mail:

Специальность, по которой официальным оппонентом защищена
диссертация: 02.00.03 – «Органическая химия»

Адрес места работы:

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт
органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук»
(ИОХ РАН), лаборатория супрамолекулярной химии (№2)

Тел:

e-mail:

Подпись заведующего лабораторией
супрамолекулярной химии (№2)
ФГБУН ИОХ РАН Вацадзе С.З. заверяю,
ученый секретарь ИОХ РАН
к.х.н.

Коршевец И.К.

04 февраля 2021 г.