

## О Т З Ы В

официального оппонента на диссертационную работу

**АНТОНОВА Дмитрия Ильича**

«Взаимодействие 4-ароил-1*H*-пиррол-2,3-дионов с 1,3-С,N- и 1,3-N,N-бинуклеофильными реагентами», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – органическая химия.

**Актуальность темы исследования.** Разработка методов синтеза гетероциклических, в том числе полифункциональных, соединений является одним из важных направлений в органической химии. Полифункциональные гетероциклические соединения представляют как самостоятельный интерес, так и как базовые соединения для получения новых соединений. Во-многом, это обусловлено практической значимостью гетероциклических соединений: лекарственные препараты, новые материалы. В настоящей работе изучено взаимодействие 4-ароил-1*H*-пиррол-2,3-дионов с 1,3-С,N- и 1,3-N,N-бинуклеофильными реагентами, установлен ряд закономерностей протекания таких реакций. В результате этих исследований получены новые конденсированные гетероциклические и спиро-гетероциклические соединения. **Актуальность** проведенного Антоновым Д.И. исследования не вызывает сомнения, которое является продолжением систематических фундаментальных исследований по синтезу и изучению свойств диоксогетероциклов, проводимых в Пермском государственном национальном исследовательском университете. Выполненная работа получила поддержку в виде грантов Минобрнауки РФ, РФФИ и регионального гранта «Научные школы Пермского края».

**Общая структура и апробация работы.** Диссертационная работа Антонова Д.И. изложена на 142 страницах и состоит из введения (6 стр.), литературного обзора с заключением (Глава 1, 31 стр.), обсуждения полученных результатов (Глава 2, 46 стр.), экспериментальной части (Глава 3, 36 стр.), в которую включены данные по исследованию активности части синтезированных соединений (7 стр.), Заключение (3 стр.), списка сокращений (1 стр.) и списка цитируемой литературы, включающего 118 наименований зарубежных и отечественных авторов, в которой включены публикации соискателя. В работе приведено 85 схем и 26 рисунков. Результаты проведенной работы опубликованы в 5 статьях в журналах, индексируемых библиографическими данными Scopus и Web of Science (ЖОрХ – 4 статьи, Synthesis – 1 статья), получено 2 патента РФ. Материалы диссертационной работы Антонова Д.И. прошли апробацию на пяти конференциях, среди которых три конференции с международным участием.

**Литературный обзор.** В обзоре представлены реакции 1,3-С,N- и 1,3-N,N-бинуклеофильных реагентов (енаминов, мочевины, гуанидина, семикарбазида и тиокарбогидразида) с полиэлектрофильными субстратами, по большей части с моноциклическими пиррол-2,3-диолами, и соответствуют теме проведенного исследования. По результатам проведенного литературного обзора Антонов Д.И. делает обоснованный вывод, что «...при реакции 4-ароилпирролдиононов с пятичленными енаминами, вероятнее всего, следует ожидать продуктов циклизации по атомам С<sup>5</sup> и С<sup>4</sup>-СО, а в случае реакций с 1,3-N,N бинуклеофилами – циклизации по атомам С<sup>5</sup> и С<sup>4</sup>-СО или С<sup>5</sup> и С<sup>5</sup>-СО».

Реакции 4-ароил-1*H*-пиррол-2,3-дионов с пятичленными енаминами и 1,3-*N,N* бинуклеофилами ... представляют большой интерес вследствие необычности протекания реакций и возможности синтеза соединений с потенциальной биологической активностью.»

**Содержание работы и ее научная новизна.** В главе 2 приведены результаты, полученные Антоновым Д.И. и начинается эта глава с синтеза исходных 4,5-дibenзоил-1*H*-пиррол-2,3-дионов, 4-бензоил-5-фенил-1*H*-пиррол-2,3-дионов, 5-алкоксикарбонил-4-бензоил-1*H*-пиррол-2,3-дионов.

Установлено, что при взаимодействии 4,5-дibenзоил-1*H*-пиррол-2,3-дионов с 5-аминопиразолами и 5-аминоизоксазолами в среде безводного диоксана в течение 4.5 ч при 60°C образуются пиразоло[3,4-*b*]пиридины и изоксазоло[3,4-*b*]пиридины. Иное направление реакции реализуется, если вместо 5-бензоильной группы будет фенильная группа в положении 5 пирролдиона. Так, в реакции 4-бензоил-5-фенил-1*H*-пиррол-2,3-диона с аминопиразолами в качестве основных продуктов образуются пиразоло[3,4-*b*]пирроло[3,4-*d*]пиридины, а в качестве минорного удается выделить пиразоло[3,4-*b*]пирроло[3,4-*e*]пиридин. Этому дано объяснение. Направление реакции объясняется электрофильностью атомов углерода пирролдионного цикла. Так, увеличение электрофильности атома C<sup>5</sup> в 5-ацил-1*H*-пиррол-2,3-дионах приводит к пиразоло[3,4-*b*]пиридинам в качестве основных продуктов, а снижение электрофильности атома C<sup>5</sup> приводит к изменению направления атаки молекулой енамина и образованию пиразоло[3,4-*b*]пирроло[3,4-*d*]пиридинов в качестве основных продуктов.

Показано, что реакция 4-бензоил-1*H*-пиррол-2,3-дионов с 5-амино-2-метоксикарбонилфураном в среде безводного 1,4-диоксана в течение 9-10 ч (подобранные оптимальные условия) получены замещенные метил фуоро[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксилаты.

Найдено, что при взаимодействии 4-бензоил-1*H*-пиррол-2,3-дионов с 3-аминоциклопент-2-еноном при кипячении в среде безводного 1,4-диоксана в течение 9-10 ч образуются замещенные 2-(5-оксо-2-фенил-5*H*-циклопента[*b*]пиридин-3-ил)-2-оксоацетамиды. При непродолжительном нагревании (1 ч) пирролдиона с аминоциклопент-2-еноном удалось выделить промежуточный продукт первоначального присоединения СН-группы енамина к α,β-ненасыщенному карбонильному фрагменту пирролдиона. Дальнейшее кипячение промежуточного соединения в безводном диоксане приводит к целевому соединению - 2-(5-оксо-2-фенил-5*H*-циклопента[*b*]пиридин-3-ил)-2-оксоацетамиду.

Установлено, что при взаимодействии 4,5-дibenзоил-1*H*-пиррол-2,3-дионов и 4-бензоил-5-фенил-1*H*-пиррол-2,3-дионов с *N*-арилзамещенными 1*H*-инден-1-онами (в подобранных оптимальных условиях) образуются 4'-бензоил-10*H*-спиро[дииндено[1,2-*b*:2',1'-*e*]пиридин-11,3'-пиррол]-2',10,12(1'*H*,5*H*)-трионы, при этом одна молекула пирролдиона реагирует с двумя молекулами *N*-арилзамещенного 1*H*-инден-1-она.

Показано, что при кипячении 4,5-дibenзоил-1*H*-пирролдионов с мочевиной или тиомочевиной в ацетонитриле образуются замещенные пирроло[2',3':3,4]фуоро[2,3-*d*]имидазолы – гетероциклы с дважды аннелированным фурановым кольцом, для которых, как отмечается в диссертации, в растворе ДМСО-*d*<sub>6</sub> и метанола-*d*<sub>4</sub> наблюдается равновесие с преобладанием открытой спироциклической формы.

Взаимодействие же 4,5-дibenзоил-1*H*-пирролдионов с *N*-метилтиомочевиной приводит к замещенным 3-метил-2-тиоксо-6*H*-пирроло[2',3':3,4]фуоро[2,3-*d*]имидазол-

6,7(8*H*)-дионом. Из реакционной массы был выделен 1-(4- метоксифенил)-4,6-дифенил-1*H*-фуоро[3,4-*b*]пиррол-2,3-дион. При использовании метилмочевины, вместо *N*-метилтиомочевины, соответствующие замещенные 3-метил-6*H*-пиррол[2',3':3,4]фуоро[2,3-*d*]имидазол-2,6,7(1*H*,8*H*)-трионы были получены при проведении реакции в безводном ацетонитриле при 65°C с добавкой ацетата натрия в качестве катализатора. Замена метилмочевины на фенилмочевину или бензилмочевину в реакции с 4,5-диароилпирролдионом приводит лишь к образованию продуктов присоединения первичной аминогруппы мочевины к атому С<sup>5</sup> пирролдионов.

Показано, что взаимодействие 4,5-дibenзоил-1*H*-пирролдионов с *N,N'*-диметилмочевинной приводит к 1,3-диметил-3,3а-дигидро-6*H*-пирроло[2',3':3,4]-фуоро[2,3-*d*]имидазол-2,6,7(1*H*,8*H*)-трионом, а с *N,N'*-дибутилмочевинной - 1,3-дибутил-3,3а-дигидро-6*H*-пирроло[2',3':3,4]- фуоро[2,3-*d*]имидазол-2,6,7(1*H*,8*H*)-трионом.

Установлено, что реакция 4,5-дibenзоил-1*H*-пиррол-2,3-дионов с тиосемикарбазидом и семикарбазидом происходит с раскрытием цикла пирролдиона и образуются замещенные *N*-арил-1*H*-пиразол-5-карбоксамиды и, в качестве минорных, изомерные 2-(1*H*-пиразол-4-ил)-2-оксо-*N*-арилацетамиды.

Показано, что реакция 4-бензоил-5-фенил-1*H*-пиррол-2,3-дионов с тиосемикарбазидом приводит к тиосемикарбазонам пирролдионов, т.е. реакция проходит по С<sup>4</sup> атому углерода пирролдиона без раскрытия цикла. В аналогичных условиях 4-бензоил-5-фенил-1*H*-пиррол-2,3-дион с тиокарбогидразидом приводит к образованию бисгидразона без раскрытия цикла пирролдиона.

Результаты проведенных исследований Антоновым Д.И. по взаимодействию 4-ароил-1*H*-пиррол-2,3-дионов с 1,3-С,*N*- и 1,3-*N,N*-бинуклеофильными реагентами и полученные при этом новые гетероциклические (конденсированные и спиросоединения) имеют **научную новизну.**

**Достоверность полученных результатов** не вызывает сомнений, выводы вполне обоснованы. Для доказательства строения синтезированных соединений использованы методы ЯМР (<sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C), ИК-спектроскопии; состав продуктов реакций подтвержден элементным анализом. В работе активно использовался метод *ультра*-ВЭЖХ-МС. Для надежного установления строения полученных соединений в каждом ряду использовался метод РСА.

**Практическая значимость** полученных результаты состоит в разработке новых методов синтеза конденсированных гетероциклических и спиро-гетероциклических соединений, среди которых выявлены вещества с антиоксидантной активностью, соединения ряда 6*H*-пирроло[2',3':3,4]фуоро[2,3-*d*]имидазолов проявили противомикробную активность в отношении *S. Aureus*, а также против *E. Coli* и *C. Albicans*. 2-Оксо-2-(5-оксо-2,4-дифенил-6,7-дигидро-5*H*-циклопента[*b*]пиридин-3-ил)-*N*-(4-толил)ацетамид *in vitro* в отношении опухолевых клеточных линий MCF-7 (аденокарцинома молочной железы) проявил высокую цитотоксичность. Некоторые из полученных соединений проявляют слабую туберкулостатическую активность. Установлено, что соединение ряда пиразоло[3,4-*b*]пирроло[3,4-*e*]пиридина обладает более синим свечением (437 нм), чем соединения ряда пиразоло[3,4-*b*]пирроло[3,4-*d*]пиридина (470-480 нм). Кроме того пиразоло[3,4-*b*]пирроло[3,4-*d*]пиридина характеризуются аномально большим сдвигом Стокса (>100 нм), что, вместе с бесцветностью их растворов делает возможным применение их в криминалистике и криптографии.

**Принципиальных замечаний по существу работы** по диссертационной работе Антонова Д.И. нет. Есть вопросы и замечания, касающиеся преимущественно оформления работы. Некоторые опечатки настолько очевидны, что на них можно не акцентировать внимание. Тем не менее:

1. Желательно было бы указать в литературном обзоре, за какой период рассматриваются реакции 1,3-C,N и 1,3-N,N бинуклеофилов с полиэлектрофильными субстратами, кроме моноциклических пирролдионов, чтобы не создавалось впечатление, что эти реакции ранее 2000 года практически не изучались.
2. Есть ли подтверждение (стр. 47), что пиразоло[3,4-*b*]пирроло[3,4-*e*]пиридин **12** является кольчато-цепным таутомером пиразоло[3,4-*b*]пиридинов **10**?
3. В **схеме 2.11** в структуре соединения **12** обозначены заместители R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup>, однако как в общей части (стр. 47 и 48), так и экспериментальной части (стр. 91) говорится только об одном соединении. Были ли другие представители соединения **12**?
4. При оптимизации условий проведения реакции и получения соединений **14** было установлено, что выход соединения **14f** составляет 67% (стр. 50), в то время как в **Схеме 2.13** (стр. 51) указан интервал выходов 33-54%, а не 33-67%. Есть ли этому объяснение?  
Это же замечание и к **Схеме 2.25** (стр. 69) и к **Схеме 2.28** (стр. 72). Указан интервал выходов 13-32%, а почему не 13-47%, так как соединение **25d** получено с выходом 47%? Для **Схемы 2.28** приведены выходы 52-62%, а где же 88% для соединения **29a**?
5. На основании чего было проведено отнесение химсдвигов для разных C=O групп в спектрах ЯМР <sup>13</sup>C соединений **14a-f** (амидной карбонильной группы (165.2-165.7) и сложноэфирных карбонильных групп (161.9-164.9), так как разница в химсдвигах не более 4 м.д. (стр. 51 и 52). Этот же вопрос относится к отнесению сигналов <sup>13</sup>C для кетонной карбонильной группы оксамоильного фрагмента (191.7-192.3 м.д.) и кетонной карбонильной группы бензоильного заместителя (193.3-193.4 м.д.) в соединениях **14a-e**, так как разница в химсдвигах не более 2 м.д. (стр. 53).
6. В **Схеме 2.20** не отражено, что соединения **22** и **23** могут находиться в кольчато-цепном таутомерном равновесии. Кроме этого, в общей части (стр. 63) и в **Схеме 2.20** соединения **22** являются целевыми, в то же время в экспериментальной части (стр. 101 и т.д.) приводятся структуры соединений **23**, хотя и отмечается, что: «В растворе ДМСО-*d*<sub>6</sub> и метанола-*d*<sub>4</sub> наблюдается равновесие с преобладанием открытой формы» (стр. 63).
7. Необходимо уточнить название соединения **26**. Почему 4,6-дигидро- (стр. 66), в том числе на рис. 12 и в экспериментальной части (стр. 107)? Уточнение в названии необходимо и для соединений **33** (стр. 77 и стр. 111 и т.д.).
8. Желательно было бы привести структуры литературных биологически активных соединений (стр. 83 и т.д.) в Разделе 3.2 или сделать пояснение, почему они приводятся на стр. 83.
9. Необходимо приводить ссылки на оригинальные статьи, а не на переводные статьи (например, ссылки 4, 43, 46, 47, 68, 101).

Все высказанные замечания и вопросы не затрагивают значимости и достоверности полученных результатов и не влияют на общую высокую оценку проделанной хорошей работы.

**Заключение.** Диссертационная работа Антонова Дмитрия Ильича на тему «Взаимодействие 4-ароил-1*H*-пиррол-2,3-дионов с 1,3-С,N- и 1,3-N,N-бинуклеофильными реагентами» представляет собой законченную научно-квалификационную работу, в которой содержится решение новых методов синтеза ранее неизвестных конденсированных и спиро-гетероциклических соединений, что имеет большое значение для органической химии, для поиска биологически активных соединений и веществ для материалов и удовлетворяет критериям актуальности, научной новизне, практической значимости. Исследование проведено на хорошем экспериментальном и теоретическом уровне. Автором корректно цитируются как литературные, так и собственные публикации, вероятность плагиата исключена. Достоверность результатов и сделанные на их основе выводы не вызывают сомнений. Диссертация соответствует специальности 1.4.3 – Органическая химия.

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 гетероциклических соединений.

Автореферат и опубликованные работы соответствуют содержанию диссертации. В целом, по своей актуальности, объему, уровню, научной и практической значимости рецензируемая работа является научно-квалификационной и, безусловно, соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, и соответствует критериям, изложенным в п. 9 Положения о присуждении ученых степеней в УрФУ, а ее автор – Антонов Дмитрий Ильич, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – органическая химия.

Официальный оппонент,  
доктор химических наук (1.4.3 – органическая химия),  
доцент, главный научный сотрудник  
лаборатории гетероциклических соединений

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



24 октября 2023 г.

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

*Э.А. Бредихин*