

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

Макаренко Сергея Валентиновича

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

Циклоконденсация биелектрофильных систем с бинуклеофилами широко используется для синтеза гетероциклических систем заданного строения. Реакции бинуклеофилов с полиэлектрофильными системами, в свою очередь, в зависимости от природы электрофильного центра могут протекать по разным направлениям, что, с одной стороны, важно в теоретических исследованиях проблем регионаправленности атаки нуклеофильными реагентами, а, с другой стороны, существенно обогащает палитру синтезируемых продуктов. Классическим примером таких полиэлектрофильных систем являются производные пиррол-2,3-диола, взаимодействие которых с бинуклеофильными реагентами изучается многие годы в научной группе под руководством профессора Андрея Николаевича Масливеца. В этой связи, диссертационная работа Антонова Дмитрия Ильича, посвященная изучению особенностей реакций 4-ароил-1*H*-пиррол-2,3-дионов, содержащих в положении 5 ароильный, фенильный или алкоксикарбонильный заместитель, с пятичленными карбо- и гетероциклическими енаминами и (тио)карбамидом, гидразином и их производными, несомненно, является *высоко актуальным* исследованием, поскольку позволяет получить азаетероциклические структуры, которые можно рассматривать как потенциально биологически активные вещества или прекурсоры для их синтеза.

Общая характеристика работы. Диссертационная работа (146 страниц) построена классическим образом и состоит из введения, трех глав (литературный обзор, обсуждение результатов, экспериментальная часть),

заклучения, списка сокращений и условных обозначений и списка использованной литературы, включающего 118 наименований.

Литературный обзор (**Глава 1**), который непосредственно связан с темой диссертации, состоит из двух частей. Первая часть посвящена анализу основных направлений реагирования полиэлектрофильных систем с 1,3-*C,N*- и 1,3-*N,N*-бинуклеофильными реагентами в общем виде, в то время как вторая часть посвящена анализу литературных данных по особенностям взаимодействия производных пиррол-2,3-диона с 1,3-*C,N*- и 1,3-*N,N*-бинуклеофилами. Особо хочется отметить удачный вариант обобщения литературных данных в виде общей схемы 1.5 на С. 40. Необходимо отметить, что представленный в работе литературный обзор имеет самостоятельную ценность для специалистов в области химии гетероциклических соединений и, безусловно, оказал помощь автору в подборе условий проведения изучаемых в работе реакций, а также в прогнозировании их результата.

В главе 2 (Обсуждение результатов) представлен анализ, полученных автором экспериментальных данных. Так, диссертантом установлено, что реакции 4,5-диароил- и 4-ароил-5-алкоксикарбонилпирролдионов с циклическими пятичленными енаминами (5-аминопиразолами, 5-аминоизоксазол-2-карбоксилатом, 3-аминоциклопент-2-еноном) протекают по схожему маршруту, включающему *C*-атаку по положению 5 пиррол-2,3-дионовой системы с последующей гетероциклизацией за счет разрыва связи N^1-C^5 и *N*-атаки по карбонильному атому углерода ароильной функции при атоме C^4 . В случае реакции 4-ароил-5-фенилпирролдионов с аминопиразолами в начале реализуется *C*-атака енамина по положению C^3 пирролдиона с последующей *N*-атакой по ароильной группе в положении 3 или альтернативный вариант – первоначальная *C*-атака по положению C^5 с последующим разрывом связи N^1-C^5 и *N*-атаки по карбонильному атому углерода ароильной функции при атоме C^3 . На основе реакций 4,5-диароил- и 4-ароил-5-фенилпирролдионов с 3-(фениламино)-1*H*-инден-1-оном (енамином, имеющим вторичную аминогруппу) получены дииндено[1,2-*b*:2',1'-*e*]пиридины как результат *бис-C*-атаки по атому C^3 пирролдиона с последующим

внутримолекулярным нуклеофильным замещением анилинового фрагмента. Реакции 4,5-диароилпирролдионов с мочевиной, тиомочевинной и их моно- и дизамещенными производными протекают по одному маршруту – первоначальная атака по атому углерода C⁵ пирролдиона с последующей гетероциклизацией за счет N-атаки по ароильной группе в положении 5. Образующиеся при этом спирогетероциклы могут претерпевать дополнительную гетероциклизацию в тригетероциклическую конденсированную систему за счет атаки енольного гидроксила таутомерной формы ароильной группы в положении 4 пирролдиона по азометиновому фрагменту имидазолина. Реакции 4,5-диароилпирролдионов с тиосемикарбазидом, семикарбазидом гидразином и тиокарбогидразидом протекают по одному направлению – атака по атому углерода C⁵ пирролдиона, раскрытие связи N¹-C⁵ и последующая атака гидразинового азота по карбонильной группе в положении 4 или 3, что приводит к образованию региоизомерных пиразолов. Наконец, 4-ароил-5-фенилпирролдионы в реакции с тиосемикарбазидом и тиокарбогидразидом ведут себя как типичные монокарбонильные соединения за счет карбонильной группы в положении 3, образуя соответствующие тиосемикарбазоны и бис-азометин. Несомненным достоинством диссертационной работы является проведенное изучение фармакологических и фотолюминесцентных свойств ряда синтезированных соединений. Ряд полученных соединений изучен на цитотоксическую, противомикробную и туберкулостатическую активность. Обнаружены соединения, демонстрирующие активность по отношению к опухолевым клеточным линиям MCF-7 (аденокарциома молочной железы), а также противомикробную активность.

Научная новизна и теоретическая значимость представленной работы заключается в систематическом исследовании химического поведения 4-ароил-1*H*-пиррол-2,3-дионов, содержащих в положении 5 ароильный, фенильный и алкоксикарбонильный заместитель, в реакциях с 1,3-С,N- и 1,3-N,N-бинуклеофильными реагентами. Полученные данные позволят прогнозировать результат реакций для структурно однотипных соединений.

Практическая значимость результатов диссертационного исследования состоит в разработке препаративно удобных способов получения различных азаетероциклических структур (конденсированных пиридинов, пирролов, имидазолов), которые весьма перспективны для биологических исследований и дальнейших химических модификаций.

Достоверность полученных Дмитрием Ильичем результатов и сделанных на основании исследования выводов не вызывает сомнения. Состав синтезированных продуктов подтвержден данными элементного анализа, а строение – совокупностью данных методов спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C , а также данных рентгеноструктурного анализа для ключевых структур (19 соединений различных типов). Материал диссертационного исследования опубликован в виде 5 статей в журналах реферируемых Scopus и Web of Science и рекомендованных ВАК РФ и Аттестационным советом УрФУ, а также 5 тезисов докладов на конференциях международного и всероссийского уровня; получены два патента РФ. **Автореферат и опубликованные работы полностью отражают** основные научные результаты, положения и выводы, представленные в диссертационной работе.

В целом, можно заключить, что сформулированная **цель работы достигнута**, а полученные результаты представляют **значимость для фундаментальной науки** и имеют **хорошие перспективы практического применения**.

Вместе с тем, при прочтении диссертации возникли следующие вопросы и замечания:

1. Для соединения **26** удалось получить результаты рентгеноструктурного анализа. Вместе с тем, для этой интересной структуры в экспериментальной части (С. 109) отсутствуют данные спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C . С чем это связано?
2. Чем можно объяснить наблюдаемую константу спин-спинового взаимодействия (КССВ) равную 0.7 Гц для сигнала протонов изолированной метоксикарбонильной группы в спектре ЯМР ^1H соединения **16с** (С. 98 «3.95 д (3H, J 0.7 Гц, CH_3)»)? Чем можно

- объяснить наблюдаемую КССВ равную 3.0 Гц для сигнала протонов двух метильных группы в спектре ЯМР ^1H соединения **29e** (С. 112 «2.30 д (6H, J 3.0 Гц)»)? Может быть в этом случае речь идет не о КССВ, а о двух близко расположенных сигналах двух неэквивалентных метильных групп?
3. Как можно объяснить, что в спектре ЯМР ^{13}C сигнал атома углерода метильной группы в положении 3 пиразольного фрагмента оказывается в более сильном поле, чем сигнал *para*-толуидиновой метильной группы (С. 91 «14.2 ($\text{C}^3\text{-CH}_3$), 21.0 ($\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$)»)? Каким образом автор провел отнесение двух близкорасположенных сигналов метильных групп метоксикарбонильных фрагментов в спектре ЯМР ^{13}C соединения **14d** (С. 96 «52.8(C^2COOCH_3), 53.6(COOCH_3)»)?
4. Почему для обоснования актуальности исследования автор акцентирует внимание на оксазолидине как перспективном фрагменте антибиотиков, в то время как в диссертационном исследовании структуры, содержащие подобную гетероциклическую систему, к сожалению не получены?
5. В диссертации присутствуют опечатки и неудачные выражения: в автореферате указано, что в диссертации 147 страниц, тогда как в ней 146 страниц; ссылки на русскоязычные журналы (Успехи химии, Журнал органической химии) следовало давать на русском языке (ссылки [4, 43, 46, 47, 68, 101]); ошибка в названии статьи в ссылке [18] (С. 133); отсутствует название журнала в ссылке [40] (С. 135); в ссылке [56] ошибка в названии статьи и неверно указаны страницы (С. 137-138); взаимодействие жидкого анилина или бензиламина с субстратом вряд ли можно назвать сплавлением (С. 43); что понимается под металлической баней на этой же странице?; С. 16 – зачем в схеме 1.11 шифровать серу как «X», если нет других гетероатомов?; С. 46 – в схеме 2.9 для соединений **9e** и **9f** фигурирует «R¹», а в общей структурной формуле присутствует «R» (в

автореферате для подобной схемы приводятся соединения **9a-e**, тогда как в диссертации **9a-f**); «с последующим последовательным...» (неудачное выражение на С. 61); вероятно, для соединений **33a-c** (С. 113-114) в экспериментальной части в названии ошибка – они названы как «4,5-дигидро», хотя являются ароматическими пиразолами.

Высказанные замечания по представленной работе носят, главным образом, характер пожеланий или дискуссионных вопросов, но не умаляют научную значимость и очевидные достоинства выполненного исследования.

В целом, диссертация Антонова Дмитрия Ильича «Взаимодействие 4-ароил-1H-пиррол-2,3-дионов с 1,3-C,N и 1,3-N,N бинуклеофильными реагентами» является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны методы синтеза пиразоло[3,4-*b*]пиридинов, изоксазоло[5,4-*b*]пиридинов, пиразоло[3,4-*b*]пирроло[3,4-*d*]пиридинов, пиразоло[3,4-*b*]пирроло[3,4-*e*]пиридинов, фууро[2,3-*b*]пиридинов, циклопента[*b*]пиридинов, дииндено[1,2-*b*:2',1'-*e*]пиридинов, пирроло[2',3':3,4]фууро[2,3-*d*]имидазолов (и их открытых форм 1,3,6-триазаспиро[4.4]нона-3,8-диен-2,7-дионон), фууро[3,4-*b*]пиррол-2,3-дионон и т.д., на основе реакций линейно сопряженных 4-ароил-1H-пиррол-2,3-дионон с 1,3-C,N и 1,3-N,N бинуклеофильными реагентами, что является решением важной научной задачи – изучения синтетического потенциала производных 4-ароил-1H-пиррол-2,3-дионон в синтезе гетероциклических соединений, имеющей значение для развития органической химии.

Диссертация полностью соответствует специальности 1.4.3. Органическая химия.

По своей новизне, актуальности, научной и практической значимости полученных результатов диссертация «**Взаимодействие 4-ароил-1H-пиррол-2,3-дионон с 1,3-C,N и 1,3-N,N бинуклеофильными реагентами**» удовлетворяет всем требованиям, установленным п. 9 Положения о присуждении ученых степеней в УрФУ, а ее автор, **Антонов Дмитрий Ильич**,

