

ОТЗЫВ

официального оппонента Рожковой Юлии Сергеевны на диссертацию
Кобелева Александра Ивановича на тему «Взаимодействие
пирролобензоксазинтрионов с 1,3-*NH,SH*- и 1,3-*NH,NH*-бинуклеофилами»,
представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук
по специальности 1.4.3. Органическая химия

Одной из важных задач современной органической химии является разработка новых препаративных методов синтеза разнообразных гетероциклических систем. Гетероциклы представляют интерес для исследователей в связи с обнаружением в природе веществ, содержащих данные фрагменты и проявляющих разнообразную биологическую активность. Поскольку подход, основанный на поиске биологически активных соединений среди синтетических продуктов близких по структуре к природным метаболитам, представляется перспективным, то поиск путей синтеза новых производных гетероциклических соединений является **актуальным**.

1*H*-Пиррол-2,3-дионы являются синтетически доступными полиэлектрофильными реагентами, на основе которых разработаны дивергентные подходы для получения различных гетероциклических систем. Гетероциклизации гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионов (1*H*-пиррол-2,3-дионов, аннелированных по стороне [*e*] азагетероциклами) под действием бинуклеофильных реагентов – удобный метод синтеза разнообразных пяти-, шести- и семичленных азагетероциклов, в том числе конденсированных, мостиковых и моноспироциклических соединений. Необходимо отметить, что гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионы к настоящему моменту являются не в полной мере изученным классом гетероциклов. Многие партнеры по взаимодействию либо не вовлекались в реакции с этими пирролдионами, либо реакции исследовались недостаточно детально. Таким образом, поставленная Кобелевым А.И. цель по систематическому изучению взаимодействия одного из представителей класса гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионов, а именно 3-ароилпирроло[2,1-*c*][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионов (ПБТ), с 1,3-бинуклеофильными реагентами для выявления основных закономерностей данного превращения является **обоснованной**.

Диссертационная работа Кобелева А.И. построена традиционным образом и состоит из введения, обзора литературы (глава 1), обсуждения полученных результатов (глава 2), экспериментальной части (глава 3), заключения, списка сокращений и списка литературы. Представленная диссертация изложена на 171 страницах машинописного текста, она включает 85 схем, 18 рисунков, 9 таблиц. Библиографический список цитируемой литературы содержит 87 наименований.

Во **введении** автор обосновывает актуальность исследования, определяет степень разработанности темы, формулирует цели и задачи работы, описывает научную новизну, теоретическую и практическую значимости работы, а также методологию и методы исследования, формулирует положения, которые выносятся на защиту, приводит информацию о публикациях, структуре и объеме диссертации, данные об апробации результатов работы.

Первая глава диссертационного исследования посвящена обзору литературных данных по реакциям 3-ароилпирроло[2,1-с][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионов с различными нуклеофильными реагентами.

Во второй главе представлены результаты собственных исследований автора. В данном разделе диссертации рассмотрен синтез исходных 3-ароилпирроло[2,1-с][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионов, приведены данные по систематическому изучению взаимодействия 3-ароилпирроло[2,1-с][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионов с различными 1,3-*NH,SH*- и 1,3-*NH,NH*-бинуклеофилами, в том числе с мочевиной, тиомочевинной, симметричными *N*, *N'*-дизамещенными и *N*-монозамещенными мочевинами и тиомочевинами, тиамидами, *N*, *N'*-дифенилгуанидином и тиокарогидразидом. Дополнительно в данной главе обсуждаются особенности ИК-, ЯМР ^1H и ^{13}C спектров новых соединений, а также результаты рентгеноструктурного анализа.

В **третьей главе** приведены методики синтеза, описаны физико-химические характеристики новых соединений, представлены данные ИК-, ЯМР ^1H , ^{13}C спектров, результаты элементного анализа, а также результаты исследований биологической активности некоторых из синтезированных соединений.

В **заключении** приведены основные результаты и выводы.

Достоверность полученных результатов обеспечена использованием комплекса стандартных методов физико-химического анализа органических соединений, включая ИК-спектроскопию, спектроскопию ЯМР ^1H и ^{13}C , элементный анализ и рентгеноструктурный анализ.

Научная новизна и теоретическая значимость. В рамках выполнения диссертационной работы впервые проведено систематическое исследование реакций 3-ароилпирроло[2,1-с][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионов с 1,3-*NH,SH*- и 1,3-*NH,NH*-бинуклеофильными реагентами, в том числе мочевиной, тиомочевинной, симметричными *N*, *N'*-дизамещенными и *N*-монозамещенными мочевинами и тиомочевинами, тиамидами, *N*, *N'*-дифенилгуанидином и тиокарогидразидом. Найдено, что 3-ацилпирроло[2,1-с][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионы реагируют с 1,3-*NH,NH*-и 1,3-*SH,NH*-бинуклеофилами путём последовательного присоединения нуклеофильных центров бинуклеофила к атомам C^{3a} и C^4 с раскрытием бензоксазинового цикла и образованием гетероциклических моноспиротетрациклов, содержащих как 3-гидрокси-1*H*-пиррол-2(5*H*)-оновый фрагмент, так и гидантоиновый, тиазолидиноновый, тиюксопирролидиноновый и псевдотиагидантоиновый циклы. Выявлены основные факторы, влияющие на направление реакций и характер образующихся продуктов, в том числе условия проведения реакции (температура, растворитель) и природа 1,3-*NH,SH*- и 1,3-*NH,NH*-бинуклеофильных реагентов. Обнаружены и подробно изучены рециклизации спирогетероциклов, содержащих псевдогидантоиновый и 2-метилентиазолидин-4-оновый циклы. Найдены условия для превращения спирогетероциклов, которые образуются в результате взаимодействия 3-ацилпирроло[2,1-с][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионов и тиацетамида, в производные 5-азаизатина. Установлено, что реакции 3-ацилпирроло[2,1-с][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионов с тиокарбогидразидом приводят к получению 4-амино-1,2,4-триазинов.

Практическая значимость представленного диссертационного исследования определяется разработкой препаративных методов синтеза разнообразных гетероциклов, в том числе пирроло[3,2-с]пиридинов, пиразоло[1,5-*d*][1,2,4]триазинов и ряда новых

гетероциклических моноспирособъединений, содержащих пятичленные аза(тио)гетероциклы с одним или двумя гетероатомами. Найденные закономерности могут в дальнейшем применяться для эффективного синтетического использования гетарено[е]пиррол-2,3-дионов с целью получения широкого круга сложных гетероциклических систем. Среди синтезированных соединений найдены вещества, проявляющие анальгетическую и антимикробную активности.

По материалам диссертации опубликованы 9 статей в рецензируемых научных журналах, определенных ВАК РФ и Аттестационным советом УрФУ и входящих в международные базы цитирования WoS и Scopus, 1 статья в рецензируемом научном журнале, входящем в перечень РИНЦ, 5 тезисов докладов международных и российских конференций, получено 4 патента РФ на изобретение. Результаты исследований, представленные в диссертации, прошли апробацию на профильных российских и международных конференциях.

Автореферат и опубликованные работы достаточно полно отражают результаты, представленные в диссертации.

По диссертационной работе Кобелева А.И. можно сделать следующие замечания:

1. В диссертационном исследовании встречаются опечатки в тексте и на схемах, например: **стр. 4.** «...близких по структуре к природных метаболитам...»; **стр.12** «...по сопряженной системе фрагмента $O=C-C^3=C^4$...» вместо $O=C-C^3=C^4$ должно быть $O=C-C^3=C^{3a}$; **стр. 15, схема 1.11.** Пропущена двойная связь в продукте реакции; **стр. 16.** На схеме 1.13 ошибка в обозначении радикалов «... $Ar = Ph, OMe$...»; **стр. 20.** Схема 1.19 дублирует схему 1.18; **стр. 24.** На схеме 1.27 в качестве продукта реакции вместо хиноксалина должен быть бензоксазин; **стр. 41, 44.** На схемах 2.12 и 2.15 в структурных формулах ПБТ **3а** и продуктов **6а, 6д** вместо Ag должен быть Ph ; **стр. 44.** «Проведено исследование влияния условий проведения взаимодействия ПБТ **3а** с *N*-бензилмочевинной на соотношение образующегося соединения **6д** ...»; **стр. 47, 50.** На схемах 2.18 и 2.19 вместо **3а-и** и **7а-и** должны быть **3а-к** и **7а-к**; **стр. 48** «...В спектрах ЯМР 1H соединений **7а-и**...» вместо **7а-и** должно быть **7а-к**; «...В спектрах ЯМР ^{13}C соединений **7а-ж**...» вместо **7а-ж** должно быть **7а-з**; «...в спектрах ЯМР ^{13}C соединений **7з,и**...» вместо **7з,и** должно быть **7и, к**. **стр. 49** «...к атому C^{3a} пирролдионов **3а-и**...» и «...с образованием соединений **7а-и**...» Вместо **3а-и** и **7а-и** должны быть **3а-к** и **7а-к**; **стр.52.** «...При кипячении соединения **3а**...» вместо **3а** должно быть **8а**; **стр. 55.** «...Проведена оптимизация синтеза соединений **10а**...»; **стр. 60.** На схеме 2.28 в структурной формуле продукта **11** вместо R должен быть Ph ; **стр. 81.** На схеме 2.46 допущена ошибка в структурной формуле интермедиата (пропущен «+»).

2. В работе встречаются неудачные выражения, например: **стр. 51.** «...с образованием соединения интермедиата **В**...»; **стр. 58** «...с последующим расщеплением молекулы продукта присоединения **А** на молекулу ПБТ **3а-и** и соединение интермедиат **В**...».

3. Схемы в главе 1 (литературный обзор) оформлены не единообразно. Например, часть схем оформлена на русском языке, часть на английском (условия реакций или названия заместителей; например, схемы 1.3, 1.10, 1.11), в некоторых случаях на схемах

не приведены условия реакций (схемы 1.6, 1.17) или приведены не полностью (схемы 1.4, 1.12, 1.27, 1.30), также на схемах не указаны выходы синтезированных продуктов.

4. Для таблиц 1-6 отсутствуют примечания, включающие информацию об условиях реакций, загрузках реагентов и методах анализа реакционных смесей, что затрудняет анализ данных, представленных в таблицах. Необходимо отметить, что в тексте диссертации результаты по оптимизации условий реакций практически не анализируются.

5. В диссертации встречается несоответствие данных, представленных в экспериментальной части и в главе 2 (обсуждение полученных результатов), например:

- **стр. 45.** Указанный в таблице 2 выход соединения **6д** для реакции в дихлорметане отличается от выхода, приведенного в экспериментальной части (99% и 76%, соответственно);
- **стр. 45.** Приведенный на схеме **2.16** интервал выходов продуктов **6д-з** (71-86%) не соответствует данным, представленным в экспериментальной части (75-87%);
- **стр. 76.** Приведенные в тексте интервалы величин хим. сдвигов, соответствующие протонам фенольного гидроксила для соединений **16а-л**, а также протонам OH- и NH- групп для соединений **10а-и** не совпадают с данными в экспериментальной части;

6. Вычисленные и найденные значения содержания С, Н, N для соединения **12b** не соответствует заявленной структуре.

7. В экспериментальной части не приведены методики синтеза соединений **15а-в** из соединений **14а,е,и** (схема 2.37), соединения **9а** из соединения **8а** (схема 2.22), продуктов **18а** и **19**, полученных реакцией **3а** с тиокарбогидразидом (схема 2.37). Для продуктов **15а-в** и **9а**, полученным согласно схемам 2.37 и 2.22, не приведены значения выходов.

8. Как в диссертации, так и в автореферате не приведены условия, при которых проводились реакции N-монозамещенных тиомочевин с ПБТ **3а** (схема 2.41 в диссертации, схема 9 в автореферате).

9. В диссертации и автореферате приведен только один пример реакции ПБТ с тиокарбогидразидом (для соединения **3а**), в то время как в статье, опубликованной по материалам диссертации [Публикация № 7. Russ. J. Org. Chem. 2019. Vol. 55. №. 7. P. 1013-1018] данное взаимодействие было исследовано для целого ряда ПБТ **3**.

10. **Стр. 85.** "...Для подтверждения структуры соединение **18а** получено встречным синтезом из метилового эфира бензоилпировиноградной кислоты и тиокарбогидразида (Схема 2.49)...". Обоснование необходимости изучения реакций эфиров бензоилпировиноградных кислот с тиокарбогидразидом с целью подтверждения структуры соединения **18а** выглядит не очень убедительно, поскольку ранее на стр. 82 было отмечено, что «...Структура соединения **18а** подтверждена и изучена с помощью РСА (Рис. 2.15)...»

11. Включение в диссертацию материала о синтезе пиразоло[1,5-*d*][1,2,4]триазинов **21а-е** реакцией 1,6-диарил-1,3,4,6-тетраонов **20а-е** и тиокарбогидразида представляется не вполне оправданным, поскольку 1,6-диарил-1,3,4,6-тетраоны **20а-е** не являются пирролобензоксазинтрионами, исследованию свойств которых посвящено диссертационное исследование.

12. В разделе «**научная новизна**» отмечается, что «Обнаружена двойственная реакционная способность тиомочевин, реагирующих как SH,NH- и как NH,NH-бинуклеофилы. Подобраны условия реализации того или иного направления реакции».

Из-за неудачной формулировки складывается впечатление, что автором диссертации не просто изучены особенности реакционной способности тиомочевин по отношению к ПБТ **3**, а впервые обнаружено свойство тиомочевин регистрировать как *SH,NH*-, так и *NH,NH*-бинуклеофилы. Также необходимо отметить, что о «*NH,NH*-бинуклеофильных» свойствах тиомочевин в контексте диссертации корректно говорить только с точки зрения реакционной способности синтезированных моноспирогетероциклов, содержащих фрагмент замещенных тиомочевин (например, «псевдогидантоин-гидантоиновая» перегруппировка для соединений **14а-л**), о чем, к сожалению, в научной новизне не уточняется. Аналогичное замечание можно сделать и относительно заключения о реакционной способности тиацетамидов.

13. К сожалению, в автореферате (за исключением п.5 в заключении) не отмечается, что автором диссертации был разработан метод синтеза, позволяющий получать соединения **9а-и**, **13а-и** и **15а, е, и** в одну стадию без выделения промежуточных спирогетероциклов.

При прочтении диссертации возникли следующие вопросы:

1. С чем связаны различные направления реакции в случае взаимодействия ПБТ с тиомочевинной и мочевиной в ацетонитриле (обзор литературы, схема 1.12) и в 1,4-диоксане или этилацетате (обсуждение полученных результатов, схемы 2.7, 2.31)? Так, в результате реакции в ацетонитриле реализуется последовательная атака бинуклеофила атомов C^1 и атома углерода карбонильной группы в положении 2 боковой цепи ПБТ, с раскрытием пиррольного цикла. В то же время в 1,4-диоксане или этилацетате происходит атака нуклеофила по атомам C^{3a} и $C^4=O$ ПБТ, сопровождающаяся раскрытием бензоксазинового цикла. К сожалению, данный момент в диссертации не обсуждается.

2. Возможно ли образование соединений **13а-и**, **15а-в** случае их синтеза реакцией ПБТ **3** с тиомочевинами при кипячении в 1,4-диоксане (схемы 2.33, 2.39) не только за счет перегруппировки тиазольного цикла в спиросоединениях **12а-и** и **14а, е, и**, но и вследствие последовательного присоединения аминогрупп тиомочевин по атомам C^{3a} и $C^4=O$ ПБТ, сопровождающегося раскрытием бензоксазинового цикла?

3. Каким образом в результате конденсации ацетофенонов с диэтилоксалатом в присутствии метилата натрия образуются метиловые эфиры ароилпировиноградных кислот **1а-ж** (схема 2.1)?

4. Согласно данным по оптимизации условий реакции ПБТ **3а** с тиацетамидом наибольшие выходы продукта **10а** были достигнуты при проведении синтеза в ДМСО или ДМФА; выходы **10а** в обоих случаях составили 28% (таблица 3). Однако в качестве оптимальных условий было выбрано проведение реакции в ацетоне, хотя в этом случае соединение **10а** удалось выделить с выходом всего 21%. С чем связан выбор ацетона в качестве растворителя?

5. Реакционные смеси, полученные в результате взаимодействия *N*-монозамещенных тиомочевин с ПБТ **3а** (схема 2.41) анализировались только методом ВЭЖХ-МС. Как с помощью только масс-спектрометрии удалось однозначно идентифицировать каждый из региоизомерных продуктов?

6. В главе 2 (стр. 57) и в методике синтеза (стр. 110-111) приведены разные времена реакций для получения соединений **10а-и**, отличаются также критерии оценки, согласно которым реакция может считаться законченной:

стр. 57 «...При взаимодействии ПБТ **3а-и** с тиаоацетамидом, проводимом путем выдерживания реагентов в соотношении 2:1 в среде сухого ацетона при комнатной температуре в течение 2-3 дней (до исчезновения фиолетовой окраски исходных ПБТ), получены - 4-арил-1-(2-гидроксиарил)-6-сульфанилиден-5,6-дигидро-1Н-пирроло[3,2-с]пирidin-2,3-дионы **10а-и** (Схема 2.26)...

стр. 110-111 (эксп. часть): «...(**10а**). К раствору 1.0 ммоль соединения (**3а**) в 25 мл сухого ацетона добавляли раствор 0.5 ммоль тиаоацетамида в 5 мл сухого ацетона, выдерживали в течение суток (до исчезновения фиолетовой краски) без доступа кислорода воздуха, упаривали в течение нескольких суток растворитель втрое, выпавший осадок отфильтровывали... Соединения **10б-и** синтезированы аналогично...

- За какое время происходит образование продуктов **10а-и**?
- Что служит критерием окончания реакции?
- Не ясно, зачем в случае синтеза продуктов **10а-и** необходимо выдерживать реакционные смеси без доступа кислорода воздуха, если согласно механизму реакции (схема 2.27) одним из этапов образования соединений **10а-и** является окисление 5-азаизатинового интермедиата кислородом воздуха?

7. При обсуждении спектральных характеристик продуктов **12а-и** отмечается, что в спектрах ЯМР ^1H данных соединений, записанных в растворах $\text{DMSO}-d_6$, «присутствуют два синглета аминогруппы....». В чем причина магнитной неэквивалентности протонов аминогруппы в тиазольном фрагменте продуктов **12а-и**? Рассматривался ли вариант существования соединений **12а-и** в растворе в имино-форме?

8. Согласно данным, которые представлены в экспериментальной части в спектрах ЯМР ^1H продуктов **16а-л**, записанных в растворах $\text{DMSO}-d_6$, протоны фенольного гидроксила проявляются в виде уширенных синглетов в области 12.53-12.79 м.д. По какой причине сигналы протонов $\text{OH}^{\text{фенол}}$ -группы для **16а-л** проявляются в значительно более слабом поле по сравнению с сигналами протонов $\text{OH}^{\text{фенол}}$ -группы для аналогичных структур **5-9**, **12-17**? (значения хим. сдвигов протонов $\text{OH}^{\text{фенол}}$ -группы для **5а-г** 9.73-10.20 м.д., **5д-з** 9.73-10.20 м.д., **5и-м** 10.18-10.63 м.д., **6а-г** 9.90-10.32 м.д., **7а-к** 9.79-11.68 м.д., **9а-и** 9.89-10.52 м.д., **12а-и** 9.03-9.24 м.д., **13а-и** 9.79-11.77 м.д., **14а-л** 9.48-11.62 м.д., **15а-в** 10.13-10.18 м.д., **17а-и** 9.77-10.48 м.д.).

9. Пожалуйста, поясните, на каком основании было сделано однозначное отнесение сигналов, соответствующих протонам OH - и NH -групп в спектрах ЯМР ^1H соединений **5а-г**, **6а-з**, **8а**, **9а-и**, **10а-и**, **12а-и**, **13а-и** и **16а-л**.

10. На каком основании было сделано однозначное отнесение сигналов, соответствующих углеродам ароматической $\text{C}(\text{Ar})=\text{O}$ (183.2 м.д.) и тиокарбонильной групп $\text{C}^2=\text{S}$ (186.6-187.9 м.д.), в спектрах ЯМР ^{13}C соединений **15а-в**.

11. В описании спектра ЯМР ^1H соединения **8а** отмечается, что протон енольного гидроксила проявляется в спектре в виде очень уширенного мультиплета в области 11.42-13.35 м.д. Чем можно объяснить то, что сигнал данного протона проявляется в спектре в виде мультиплета?

Необходимо отметить, что приведенные замечания не снижают общего благоприятного впечатления о диссертационной работе Кобелева Александра Ивановича. Данное исследование является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи, имеющей большое значение для разработки новых методов синтеза гетероциклических соединений.

Таким образом, диссертационная работа Кобелева Александра Ивановича «Взаимодействие пирролобензоксазинтрионов с 1,3-NH,SH- И 1,3-NH,NH-бинуклеофилами» удовлетворяет всем требованиям, установленным п.9 Положения о присуждении ученых степеней в УрФУ. Представляемая работа соответствует специальности 1.4.3. Органическая химия.

Автор диссертационного исследования «Взаимодействие пирролобензоксазинтрионов с 1,3-NH,SH- И 1,3-NH,NH-бинуклеофилами», Кобелев Александр Иванович, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Официальный оппонент:

Кандидат химических наук, старший научный сотрудник отдела органического синтеза (лаборатория синтеза активных реагентов) «Института технической химии Уральского отделения Российской академии наук» - филиала Федерального государственного бюджетного учреждения науки Пермского федерального исследовательского центра Уральского отделения Российской академии наук.

 _____ Рожкова Юлия Сергеевна

Адрес: 614013, г. Пермь, ул. Академика Королева, д. 3, «ИТХ УрО РАН»; телефон: +7 (342) 237-82-87; e-mail: rjs@mal.ru

« 24 » _____ 2022 г

Подпись к.х.н., старшего научного сотрудника Ю.С. Рожковой удостоверяю

Ученый секретарь «Института технической химии Уральского отделения Российской академии наук» - филиала Федерального государственного бюджетного учреждения науки Пермского федерального исследовательского центра Уральского отделения Российской академии наук.



 _____ Чернова Галина Викторовна