

ОТЗЫВ официального оппонента

на диссертацию Жуланова Владимира Евгеньевича «Синтез и термолитические превращения 1-[(диарилметилен)амино]-1*H*-пиррол-2,3-дионов», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия

Диссертационная работа Жуланова Владимира Евгеньевича является логичным продолжением цикла исследований, осуществляемых на кафедре органической химии ФГБОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет». Представленное научное исследование отражает основные тенденции современной органической химии в области поиска новых путей построения гетероциклических соединений. Основной акцент диссертационной работы поставлен на исследованиях реакций 1,4-диполярного циклоприсоединения с использованием легко генерируемых 1,4-диполей из доступных 1-[(диарилметилен)амино]-1*H*-пиррол-2,3-дионов, что позволяет синтезировать в одну стадию замещенные оксазины, диоксазины и оксадиазины. В этой связи диссертационная работа Жуланова В.Е. является **актуальной и своевременной**. Актуальность выбранного направления дополняется тем, что структурные фрагменты синтезированных в работе соединений совпадают со структурными единицами известных биологически активных соединений, часть из которых является лекарственными препаратами, например, оксазиномицин (антибиотик), эфавиренз (анти-ВИЧ препарат) и др.

На основании актуальности тематики в диссертационной работе Жуланова В.Е. сформулирована **цель работы** – это исследование термоллиза 1-[(диарилметилен)амино]-4-ацил-5-метоксикарбонил-1*H*-пиррол-2,3-дионов как в отсутствие партнеров по взаимодействию, так и при их участии. В качестве партнеров планировалось использовать различные диполярофилы. На основании поставленной цели Жулановым В.Е. четко сформулированы **задачи**, которые необходимо было решить, среди них: исследование термоллиза обозначенных замещенных 1*H*-пиррол-2,3-дионов и установление строения синтезированных соединений. Обозначенные задачи полностью охватывают спектр проблем диссертационной работы. **Положения, выносимые на защиту**, сформулированы четко и соответствуют содержанию работы.

Диссертационная работа Жуланова В.Е. изложена на 131 странице и содержит введение, три главы, заключение и список цитируемой литературы (122 наименования). В диссертации представлено 59 схем и 15 рисунков.

Глава 1 диссертационной работы содержит литературный обзор по термолитическим превращениям моноциклических и аннелированных пиррол-2,3-дионов. Судя по литературным ссылкам, первые работы по термоллизу пирролдионов относятся ко второй половине прошлого столетия. За это время был достигнут значительный прогресс в понимании механизма термолитического распада пирролдионов с образованием имидоилкетенов. Фактически эти продукты образуются как в случае термоллиза моноциклических, так и в случае аннелированных пирролдионов. Однако пути стабилизации сгенерированных в результате термоллиза имидоилкетенов являются различными. Традиционным направлением стабилизации служит реакция [4+2] – циклоприсоединения, а если

ацил(имидоил)кетены содержат в своих структурах дополнительные кратные N=C – связи, тогда их стабилизация может протекать за счет внутримолекулярной циклизации с образованием диполей двух типов (1,3-*CNN* и 1,4-*CNCO*), что открывает новые синтетические возможности целевой реакции термоллиза для образования многих классов органических соединений. Результат стабилизации 1,3-*CNN* и 1,4-*CNCO* диполей зависит от природы введенного в реакцию реагента-партнера. В то же время автор диссертационной работы уместно доказывает, что и в отсутствие партнера сгенерированные диполи могут участвовать в реакции димеризации с образованием гетероциклических структур.

Литературный обзор диссертационной работы выполнен достаточно профессионально и имеет аналитический взгляд на достижения мировой науки в указанной области, что позволяет быстро освоиться и сориентироваться неспециалисту.

Глава 2 является описанием достижений автора данной диссертационной работы и состоит из одиннадцати разделов, первый из которых является постановочным, а остальные относятся непосредственно к описанию путей решения поставленных задач.

Раздел 2.2 представляет собой описание методов синтеза исходных для термоллиза 1-[(диарилметилен)амино]-4-ацил-5-метоксикарбонил-1*H*-пиррол-2,3-дионов по известным методикам. Выделение целевых пирролдионов осложнялось протеканием побочных реакций, в связи с чем автором диссертационной работы было принято решение не выделять пирролдионы, а использовать их *in situ*. Полученные далее результаты по термоллизу пирролдионов подтверждают правильность принятого решения.

Термоллиз полученных пирролдионов в отсутствие партнера осуществлен также по известной методике (раздел 2.3). В результате установлено, что термоллиз одной части пирролдионов, проведенный в безводном *o*-ксилоле при температуре 110-140 °С в течение 10-30 мин, приводит к образованию гетероциклической системы класса дипиразола[1,2-*a*:1',2'-*d*][1,2,4,5]тетразин-3,9-карбоксилатов, а другая часть пирролдионов в тех же условиях за 10-15 мин дает производные дипиразола[5,1-*b*:5',1'-*f*][1,5,3,7]диоксидазацин-2,8-дикарбоксилатов. Основываясь на известных данных, Жулановым В.Е. предполагается первоначальное образование из исходных пирролдионов двух типов диполей: 1,3-*CNN* и 1,4-*CNCO*, которые стабилизируются за счет димеризации по реакциям [3+3] – и [4+4] – циклоприсоединения соответственно. Предпочтительность образования тех или иных димерных производных автором диссертационной работы обоснована с помощью квантово-химических расчетов полных энергий альтернативных структур. Показано, что процесс димеризации является обратимым и приводит к образованию исходных диполей.

Большая часть Главы 2 отражает исследования по термоллизу пирролдионов в присутствии партнеров (разделы 2.4–2.11). Выбор реагентов-партнеров обосновывается либо стремлением автора синтезировать аналоги известных синтетических и природных биологически активных соединений, либо желанием получить трудно доступные химические структуры. Жулановым В.Е. при исследовании термоллиза пирролдионов использованы ароматические альдегиды и нитрилы, неопределенные соединения различной природы, циклические кетоны, производные адамантана, основания Шиффа и нитроны. Основная направленность представленных исследований – установить тип формируемого *in situ* при термоллизе

пирролдиона диполя и тип последующего циклоприсоединения к ним диполярфилов.

В результате установления строения полученных при термоллизе соединений показано, что в присутствии таких диполярфилов как карбальдегиды, циклические кетоны, нитрилы и алкены с электронодонорными группами, предположительно, генерируется 1,4-*CNCO* диполь, участвующий с указанными реагентами-партнерами в реакции [4+2] – циклоприсоединения.

Этот же тип диполей образуется при термоллизе 1-[(дифенилметилен)амино]-4-ацил-5-метоксикарбонил-1*H*-пиррол-2,3-дионон в присутствии 1-изоцианоадамантана, но конечный продукт взаимодействия отвечает канонам [4+1] – циклоприсоединения. В то же время, этот же тип циклоприсоединения характерен, когда осуществляется термоллиз выделенных димеров производных пирролдионов в присутствии 1-изоцианоадамантана.

Еще одной особенностью реакционной способности выбранных пирролдионов является их термоллиз в присутствии оснований Шиффа. Здесь Жулановым В.Е. зарегистрировано образование замещенных 4-бензилиденпиразол-5-онон вследствие протекающего процесса перегруппировки.

Использование при термоллизе пирролдионов реагентов класса нитронон приводит к образованию продуктов [3+2] – циклоприсоединения по эндоциклической кратной связи $C^4=C^5$ исходного соединения.

Материалы данной главы показывают, насколько многообразны и неисчерпаемы синтетические возможности выбранных ключевых объектов исследования.

Глава 3 диссертационной работы содержит экспериментальную часть. В ней представлены данные об используемом аналитическом оборудовании, о методиках синтеза описанных в исследовании соединений, а также содержатся их физико-химические характеристики.

Заключение диссертационной работы Жуланова В.Е. сформулировано четко и полностью соответствует тем результатам, которые были достигнуты. Дополняет заключение раздел «**Выводы**», который облегчает формирование суждения о результатах работы и содержит полезную обобщенную схему о реакционной способности пирролдионов в присутствии диполярфилов различной природы.

Научная новизна представленной работы является бесспорной и заключается в следующих достигнутых результатах:

– впервые показано, что 1-[(дифенилметилен)амино]-1*H*-пиррол-2,3-дионы при термоллизе являются источниками гидразоноилкетенов, которые внутримолекулярно циклизуются с образованием 1,4-*CNCO* диполей и в отсутствие партнеров вступают в реакцию диполярного [4+4] – циклоприсоединения;

– впервые установлено, что генерируемые 1,4-*CNCO* диполи с алкенами, альдегидами, кетонами и нитрилами образуют продукты [4+2] – диполярного циклоприсоединения, а с изоцианидами – продукты [4+1] – диполярного циклоприсоединения;

– показано, что образование димеров в результате термоллиза 1-[(дифенилметилен)амино]-1*H*-пиррол-2,3-дионон является обратимым процессом, приводящим к генерированию 1,4-*CNCO* диполей.

Достоверность научных положений работы, выводов, рекомендаций и заключений не вызывает сомнений, поскольку в ходе исследования активно использованы мощные современные физико-химические методы анализа: ЯМР 1H и

¹³C, в том числе, эксперимент НМВС, РСА, ВЭЖХ-МС, элементный анализ, программный пакет GAMESS и др.

По результатам диссертационной работы опубликовано 4 статьи в рецензируемых журналах (Журнал органической химии, RSC Advances), рекомендованных ВАК РФ. Отдельные результаты исследования представлены на конференциях различных уровней с опубликованием 4 тезисов доклада. Анализ опубликованных Жулановым В.Е. работ показывает, что основные теоретические положения и выводы, сформулированные в диссертации, содержатся в вышедших публикациях, на момент выхода из печати все представленные результаты являлись новыми.

Практическая значимость диссертационной работы состоит в разработке одностадийных подходов к синтезу трудно доступных замещенных оксазинов, диоксазинов и оксадиазинов.

Автореферат диссертации полностью отражает содержание диссертации. При прочтении текста автореферата и диссертационной работы появились следующие замечания:

1. на стр. 7 автореферата и на стр. 35–36 диссертационной работы представлены данные о синтезе исходных пирролдионов **4а-ж**, только соединение **4ж** было выделено и охарактеризовано всем необходимым аналитическим комплексом (стр. 80–81 в диссертации). Однако автор пишет, что «Взаимодействием енгидразинов **2а-ж** с оксалилхлоридом...получены...пиррол-2,3-дионы **4а-е** и...**4ж**...» Попытки выделить соединения **4а-е** были безуспешными. Остается непонятным, на основании каких аналитических исследований сделано заключение о получении соединений **4а-е**. Вероятно, что этим аналитическим инструментом был анализ методом ГХ-МС, но упоминания об этом отсутствуют, как отсутствуют и данные масс-спектров указанных пирролдионов;

2. на стр. 44 диссертации приведены данные о расчете полных энергий димеров **8** и **9**, а на стр. 9 автореферата этот термин ошибочно назван «полной энергией образования»;

3. и в автореферате, и в диссертации встречаются опечатки в написании русских названий соединений. Очевидно, что для определения номенклатурных названий соединений автор пользовался англоязычными программами, откуда неверно перевел их на русский язык. Замечание касается многочисленных ненужных пробелов;

4. на схеме 2.1 в автореферате (стр. 7) и в диссертации (стр. 35) в качестве побочного продукта образовывался рубицен **3**, но никаких аналитических доказательств, что это был именно рубицен, не представлено;

5. в тексте диссертации в каждом разделе Главы 2 представлены обобщенные данные по ИК спектрам для соответствующих синтезированных классов соединений в виде диапазонов полос поглощений, а в экспериментальной части (Главе 3) привычное для синтетиков отнесение полос поглощения для конкретных соединений отсутствует;

6. не совсем понятен подход автора к оформлению списка цитируемой литературы: то автор пользуется общепринятыми сокращениями названий журналов, то приводит полные названия. Для примера: в ссылке № 18 (стр. 118) указывается сокращенное название журнала – J. Org. Chem., на этой же странице в ссылке № 20 приводится полное название того же журнала как Journal of Organic Chemistry;

7. на стр. 37 в диссертации на схеме 2.5 не обозначены радикалы R^2 и R^3 , но приведена их расшифровка;

8. нет единообразия в написании времен реакций, например, на стр. 39 диссертации автор пишет то «минуты», то «мин».

При чтении автореферата и диссертации появились следующие вопросы:

1. с целью установления зависимости образования димеров **8** и **9** автором работы осуществлены расчеты их полных энергий в рамках теории функционала плотности (гибридный потенциал – B3LYP, базис – 6-31 G(d)). На основании расчетных данных сделан вывод о стабильности альтернативных структур. Разница полных энергий в одном случае составила 9.2 кДж/моль, в другом – 14.2 кДж/моль. Описание квантово-химических расчетов представлено очень кратко. Нужны пояснения: из каких составляющих формировался показатель полной энергии? Кроме того, использование «коротких» базисов всегда ведет к возрастанию ошибки расчетов. Какова эта ошибка?;

2. при рассмотрении термолита пирролдионов в присутствии ароматических альдегидов автором использованы: бензальдегид, *n*-бромбензальдегид и 2,4-дихлорбензальдегид. Чем обоснован выбор замещенных бензальдегидов? Оказывают ли влияние атомы галогенов альдегидов на результат термолита исходных пирролдионов?

3. вопрос аналогичен вопросу № 2: оказывают ли какое-либо влияние на термолит пирролдионов выбранные ароматические нитрилы и алкены различной природы?;

4. в соответствующих разделах Главы 2 автор подробно описывает растворимость новых производных в растворителях различной природы. Например, на стр. 40 представлены соединения **8a-v**, которые растворимы в ДМСО, трудно растворяются в хлороформе и не растворяются в алканах и воде. А ЯМР спектры этих соединений зарегистрированы в $CDCl_3$. Чем обоснован выбор растворителя? Не проще было бы регистрировать спектры в $DMCOd_6$?

5. представленная работа имеет серьезный практический вклад в развитие одностадийных подходов к синтезу замещенных оксазинов, диоксазинов и оксадиазиннов. С чем связано отсутствие у автора работы патентов на изобретение?

Все замечания и вопросы не влияют на общее хорошее впечатление от диссертационной работы и на высокую оценку реализованных исследований. В целом, диссертационная работа Жуланова В.Е. построена логично и обладает внутренним единством. Она содержит совокупность новых сведений по методам термолита 1*H*-пиррол-2,3-дионов как в присутствии дополнительных реагентов различных классов, так и в их отсутствии. По уровню выполнения исследований диссертационная работа Жуланова В.Е. достойна высоких оценок. Автором использована сложная техника эксперимента, структуры всех синтезированных соединений подтверждены данными современного аналитического оборудования, в работе присутствует грамотная и профессиональная интерпретация полученных анализов. Личный вклад в диссертационную работу Жуланова В.Е. является решающим, а полученные им результаты вносят значимый вклад в развитие химии гетероциклических соединений.

Результаты диссертационной работы Жуланова В.Е. представляют интерес для специалистов в области органической и медицинской химии и могут быть использованы в таких научных учреждениях как ИОХ РАН, ИОС УрО РАН, ИНЭОС РАН, МГУ, СПбГУ и др.

Согласно паспорту специальности 02.00.03 – органическая химия представленная работа соответствует пунктам:

3. Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул;
4. Развитие теории химического строения органических соединений;
7. Выявление закономерностей типа "структура-свойство".

Таким образом, диссертационная работа Жуланова Владимира Евгеньевича «Синтез и термолитические превращения 1-[(диарилметилен)амино]-1*H*-пиррол-2,3-дионов» является научно-квалификационной работой высокого уровня. Она содержит обоснованную актуальность, научную и практическую значимость, обладает достаточной новизной, а полученные результаты вносят вклад в развитие химической отрасли, а также в развитие теоретических основ органической химии в целом и химии гетероциклов в частности.

Перечисленная совокупность достоинств диссертационной работы соответствует требованиям п.п. 9–14 «Положения о присуждении ученых степеней», предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор – Жуланов Владимир Евгеньевич – заслуживает присуждения ему ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Горбунова Татьяна Ивановна,
доктор химических наук,
старший научный сотрудник
лаборатории фторорганических соединений
Федерального государственного бюджетного
учреждения науки Института органического
синтеза им. И.Я. Пастовского
Уральского отделения
Российской академии наук
(ИОС УрО РАН)

620137, Россия, г. Екатеринбург,
ул. С. Ковалевской / Академическая, д. 22 / 20.
Тел./факс: + 7 (343) 369-30-58
e-mail: gorbunova@ios.uran.ru

Горбунова Т.И.

04.05.2018г.

Подпись Горбуновой Т.И. заверяю:
Ученый секретарь ИОС УрО РАН, к.т.н.:

Красникова О.В.

