

ОТЗЫВ

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

Диссертационная работа Жуланова Владимира Евгеньевича представляет собой состоявшееся научное исследование в области органической химии, посвященное генерированию и изучению реакционной способности 1,3- и 1,4-диполей, образующихся при термолитизе 1-[(диарилметилен)амино]-1H-пиррол-2,3-дионов. Реакции диполярного циклоприсоединения с участием гетероатомов в настоящее время являются оригинальным инструментом создания новых гетероциклических систем, труднодоступных другими методами. Использование этого подхода позволяет получать в одну стадию замещенные оксазины, диоксазины и оксадиазины, структурные фрагменты которых встречаются в синтетических и природных биологически активных соединениях, поэтому тема диссертационной работы В.Е. Жуланова, безусловно, **актуальна**.

Диссертационная работа (131 стр.) построена традиционно и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения полученных результатов, экспериментальной части, выводов и списка литературы, насчитывающего 122 наименований.

Во введении обоснованы актуальность темы диссертационной работы, выбор объектов исследования, сформулированы цели и задачи работы, научная новизна, теоретическая и практическая значимость.

Компактный *литературный обзор* (25 стр., 86 ссылок) разумно структурирован и представлен в достаточно логичной форме для целей, поставленных в работе. В нем обобщены и проанализированы сведения по термолитическим превращениям пиррол-2,3-дионов, как моноциклических, так и аннелированными различными гетероциклическими системами. Диссертантом показано, что при нагревании замещенных пиррол-2,3-дионов выше температуры 160 °С происходит элиминирование молекулы монооксида углерода из положения 2 пирролдионового цикла и образование высоко реакционноспособных замещенных имидоилкетенов, пути стабилизации которых различны. Направление реакции стабилизации существенным образом зависит как от структуры имидоилкетена, так и от наличия либо отсутствия партнера по взаимодействию, в качестве которого может выступать как сам имидоилкетен, так и различные диенофилы (альдегиды, кетоны, основания Шиффа), в результате приводящие к образованию продуктов [4+2]-циклоприсоединения реакции Дильса-Альдера. Дополнительная функционализация атома азота 1*H*-пиррол-2,3-дионов кратной N=C связью увеличивает препаративные возможности образующихся при термолизе ацил(гидразоноил)кетенов. Генерирование кетенов такого типа может привести к реализации совершенно новых

направлений их внутри и межмолекулярной стабилизации. Дополнением к литературному обзору является приведение реакций [4+2]-диполярного циклоприсоединения 1,4-диполей, полученных *in situ*, взаимодействием пиридина, хинолина, изохинолина, имидазола и бензимидазола с диметилацетилендикарбоксилатом, что является весьма полезным при изучении основного текста диссертации.

Из обзора следует, что исследование химического поведения малоизученных 1,4-диполей, а также разработка новых путей синтеза гетероциклов на основе реакции диполярного циклоприсоединения – актуальная проблема современной химии гетероциклов.

В Главе 2 представлены основные научные результаты, полученные В.Е. Жулановым в процессе выполнения диссертационной работы. Глава начинается с выбора объектов исследования, а также постановки задачи и цели работы. В разделе 2.2 подробно описаны методы получения исходных энгидразинов, взаимодействием которых с оксалилхлоридом синтезированы объекты исследования – 1-[(диарилметилен)амино]-4-ацил-5-метоксикарбонил-1*H*-пиррол-2,3-дионы, использованные в дальнейших реакциях без выделения (*in situ*). В разделе 2.3 автором показано, что термоллиз 1-[(диарилметилен)амино]-4-ацил-5-метоксикарбонил-1*H*-пиррол-2,3-дионов в отсутствие партнеров по реакции, приводит к образованию замещенных тетразинов и диоксадиазоцинов. Первоначальной стадией данной реакции является термическое декарбонилирование

пирролдионов, что приводит к генерированию гидразоноилкетенов. Последние, затем, претерпевают внутримолекулярную циклизацию с образованием диполей *CNN*- и *CNCO*-типа, способных в отсутствие реагента-перехватчика димеризоваться, соответственно, по типу [3+3] или [4+4]. Кроме того, в данном разделе показана обратимость димеризации тетразинов и диоксидазонинов, а также конкурентный ей процесс – гидролиз с участием следов воды в воздухе и растворителях, в результате которого происходит отщепление молекулы диарилкетона и образование метил 4-(4-ацил)-3-гидрокси-1*H*-пиразол-5-карбоксилатов.

В разделах 2.4-2.7 автором показано, что термолиз 1-[(дифенилметилен)амино]-4-ацил-5-метоксикарбонил-1*H*-пиррол-2,3-дионов в присутствии диполярофилов, в качестве которых использовались ароматические альдегиды, циклические кетоны, алкены содержащие электронодонорные группы, ароматические нитрилы, в результате реакции диполярного [4+2]-циклоприсоединения, приводит к образованию пиразоло[5,1-*d*][1,3,5]диоксазина, спиро[циклоалкан[пиразоло[5,1-*d*][1,3,5]диоксазина]], пиразоло[5,1-*b*][1,3,5]оксидазина, пиразоло[5,1-*b*][1,3]оксидазина, пирано[3,2-*e*]пиразоло[5,1-*b*][1,3]оксидазина. Найдено, что в случае использования в реакции в качестве диполярофилов ароматических альдегидов с электронодонорными группами (вератровый, анисовый альдегиды) выход продуктов резко падает и в индивидуальном виде продукты выделены не были. Термолиз 1-[(дифенилметилен)амино]- 5-

фенил-4-этоксикарбонил-1*H*-пиррол-2,3-диона в присутствии *n*-бромбензальдегида приводит к образованию продукта диполярного [4+2]-циклоприсоединения, а в отсутствие партнера по реакции образуется соответствующий диоксадиазоцин (раздел 2.10). В разделе 2.8 автором описан термолиз пиррол-2,3-дионов в присутствии изоцианоадамантана, который протекает по схеме диполярного [4+1]-циклоприсоединения с образованием замещенных пиразоло[5,1-*b*]оксазолов. Стоит отметить, что автором был осуществлен синтез пиразоло[5,1-*b*]оксазолов путем перехвата 1,4-диполя *CNCO*-типа, полученного путем термического разложения диоксадиазоцина и тетразина.

Таким образом, это подтверждает обратимость димеризации, а также позволяет использовать диоксадиазоцины и тетразины в качестве «скрытых» источников 1,4-диполей *CNCO*-типа. В разделе 2.9 автором описан термолиз 1*H*-пиррол-2,3-дионов в присутствии основания Шиффа ((*Z*)-1-(3,4-диметоксифенил)-*N*-фенилметанимина). В присутствии основания Шиффа образующиеся в ходе термолиза 1,4-диполи вступают с ними в реакцию [4+2]-циклоприсоединения с образованием пиразоло[2,3-*e*][1,3,5]оксадиазинов, которые, по-видимому, не устойчивы в данных условиях и претерпевают отщепление имида бензофенона с дальнейшей перегруппировкой, приводящей к метил (*Z*)-1-(4-ароил)-4-(3,4-диметоксибензилиден)-5-оксо-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-3-карбоксилатам. Использование других соединений в данной реакции, содержащих C=N связь

(изохинолин, дициклогексилкарбодимид), не приводит к образованию ожидаемых продуктов [4+2]-циклоприсоединения, и наблюдается значительное осмоление реакционной смеси. В разделе 2.11 автором установлено, что нитроны не взаимодействуют с 1-[(диарилметилен)амино]-4-ацил-5-метоксикарбонил-1*H*-пиррол-2,3-дионом ни в условиях термоллиза, ни в условиях, исключающих термическое декарбонилирование последних. Однако 1-[(дифенилметилен)амино]-5-фенил-4-этоксикарбонил-1*H*-пиррол-2,3-дион взаимодействует с нитронами с образованием продуктов реакции диполярного [3+2]-циклоприсоединения – замещенных пирролоизоксазолов.

Глава 3 включает всю экспериментальную часть работы и содержит описание методов синтеза и характеристики всех вновь полученных соединений.

Научная новизна. Впервые обнаружено, что термоллиз замещенных 1-[(дифенилметилен)амино]-1*H*-пиррол-2,3-дионов приводит к генерированию гидразоноилкетенов, претерпевающих внутримолекулярную циклизацию с образованием 1,4-диполей *CNCO*-типа – замещенных 1*H*-пирразол-1-иум-5-олатов, которые в отсутствие партнеров по взаимодействию вступают в реакцию диполярного [4+4]-циклоприсоединения с образованием замещенных дипирразоло[5,1-*b*:5',1'-*f*][1,5,3,7]диоксадиазоцинов.

Впервые показано, что замещенные 1*H*-пирразол-1-иум-5-олаты, генерируемые термоллизом 1-[(диарилметилен)амино]-1*H*-пиррол-2,3-

дионов, реагируют с алкенами, альдегидами, кетонами и нитрилами как 1,4-диполи *CNCO*-типа с образованием продуктов [4+2]-диполярного, а с изоцианидами – продуктов [4+1]-диполярного циклоприсоединения.

Показано, что «димеры» генерируемых диполей – дипиразоло[5,1-*b*:5',1'-*f*][1,5,3,7]диоксадиазоцины и дипиразоло[1,2-*a*:1',2'-*d*][1,2,4,5]тетразины и могут выступать в качестве «скрытых» источников 1,4-диполей *CNCO*-типа.

Диссертантом выполнен большой объем экспериментальной работы и получены новые интересные данные, которые свидетельствуют о **большом теоретическом значении и высокой практической значимости проделанной работы**. Так, в результате проведенных исследований установлены закономерности термоллиза 1-[(диарилметилен)амино]-4-ароил-5-метоксикарбонил-1*H*-пиррол-2,3-дионов в отсутствие партнеров по взаимодействию, а также в условиях перехвата промежуточно образующихся интермедиатов. На основе легкодоступных 1-[(диарилметилен)амино]-4-ацил-5-метоксикарбонил-1*H*-пиррол-2,3-дионов разработаны препаративные методы синтеза новых замещенных дипиразоло[5,1-*b*:5',1'-*f*][1,5,3,7]диоксадиазоцинов и дипиразоло[1,2-*a*:1',2'-*d*][1,2,4,5]тетразинов, пиразоло[5,1-*d*][1,3,5]диоксазинов, спиро[циклоалкан[пиразоло[5,1-*d*][1,3,5]диоксазинов]], пиразоло[5,1-*b*][1,3,5]оксадиазинов, пиразоло[5,1-*b*][1,3]оксазинов, пирано[3,2-*e*]пиразоло[5,1-*b*][1,3]оксазинов, пиразоло[5,1-*b*]оксазолов. Предлагаемые методы просты в исполнении, позволяют

получать продукты, содержащие варьируемые функциональные заместители, и могут быть использованы как препаративные в синтетической органической химии.

Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений, поскольку для установления строения и чистоты синтезированных соединений автором был применен комплекс физико-химических методов исследования: ИК-спектроскопия, ЯМР-спектроскопия ^1H и ^{13}C , элементный анализ, высокоэффективная жидкостная хромато-масс-спектрометрия. Следует отметить, что строение всех рядов соединений подтверждено данными рентгеноструктурного анализа

Автореферат и опубликованные работы (4 статьи в научных журналах, рекомендованных ВАК для размещения материалов диссертаций, в том числе в журналах, входящих в библиографические базы данных Web of Science и Scopus; 4 тезиса докладов научных конференций российского и международного уровней) **полно и правильно отражают основные научные результаты, положения и выводы**, приведенные в диссертации.

Диссертационная работа Жуланова В.Е. оставляет впечатление хорошо спланированного и завершенного исследования в области органической химии гетероциклических соединений, выполненного на самом высоком уровне с привлечением современных методов органического синтеза. Тематика работы соответствует выбранной специальности 02.00.03 – органическая химия.

В процессе ознакомления с работой возникли следующие замечания:

1. В диссертационной работе и автореферате между структурами 1,3-диполей **6** и 1,4-диполей **7**, поставлены стрелки обратимости. Поскольку эти цвиттер-ионы являются резонансными структурами, между ними нужно изображать резонансную стрелку.
2. На схеме 1 автореферата перепутаны номера заместителей: заместитель R^2 гидразона не должен был оказаться в положении R^2 енгидразина.
3. Встречается несогласованное оформление данных. Например, в основном обозначение градусов Цельсия не отделено пробелом от цифрового значения, но в нескольких случаях изображено через пробел; в интервалах температур дефисы разной длины.

Вопросы по существу работы:

1. Являются ли обсуждаемые в работе реакции циклоприсоединения диполей **6** и **7** согласованными?
2. Есть ли доводы в пользу *эндо* или *экзо* типа переходного состояния описанных циклоприсоединений? В частности, реакций с ароматическими альдегидами, стиролом и алкилвиниловыми эфирами?
3. Принимались ли попытки распространить найденные реакции в ряду функционализированных енгидразинов на менее замещенные субстраты?

Сделанные замечания не снижают общей высокой оценки проделанной большой теоретической и экспериментальной работы, которая является

существенным и оригинальным вкладом в раздел органической химии, посвященный созданию новых синтонов для направленного построения гетероциклических соединений.

Результаты рецензируемой диссертационной работы могут быть использованы в Институте органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН (г. Москва), Московском государственном университете им. М.В. Ломоносова, Институте органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН (г. Екатеринбург), Институте органической химии Уфимского ИЦ РАН, Новосибирском институте органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, Иркутском институте органической химии СО РАН, Институте химии Коми ИЦ РАН (г. Сыктывкар) и в других организациях, где проводятся исследования в области химии гетероциклических и карбонильных соединений.

Резюмируя все вышесказанное, можно сделать вывод, что диссертационная работа Жуланова Владимира Евгеньевича на тему: «Синтез и термолитические превращения 1-[(диарилметилен)амино]-1*H*-пиррол-2,3-дионов» представляет собой научно-исследовательскую работу, которая по актуальности поставленных задач, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов, степени обоснованности выводов и рекомендаций, объему выполненных исследований и полноте публикаций основных результатов соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней»

(Постановление Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842), а ее автор – *Жуланов Владимир Евгеньевич* – заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Официальный оппонент, доцент,
доцент кафедры органической химии и
высокомолекулярных соединений
ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет
имени первого Президента России Б. Н. Ельцина»,
г. Екатеринбург, к.х.н. по специальности
02.00.03 – органическая химия,

Владимир Сергеевич Мошкин
27.04.2018

В. С. Мошкин

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования «Уральский федеральный университет имени первого
Президента России Б.Н. Ельцина»

Российская Федерация, 620002, Свердловская область,
г. Екатеринбург, ул. Мира, 19.
тел. +7-(343)-389-95-97,
e-mail: vladimir.moshkin@urfu.ru

Подпись В.С. Мошкина заверяю,
ученый секретарь
диссертационных советов УрФУ
г. Екатеринбург, 27 апреля 2018 г.

А. А. Онопко