

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ
БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ
им. Н.Д. ЗЕЛИНСКОГО
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК
(ИОХ РАН)

Ленинский пр., д.47, Москва, 119991
Тел. (499) 137-29-44
Телефакс (499) 135-53-28
E-mail: SECRETARY@ioc.ac.ru
<http://www.ioc.ac.ru>
ОКПО 02699435. ОГРН 1027700304323,
ИНН/КПП 7736029435/773601001



«Утверждаю»

Директор ИОХ РАН

Академик

М.П. Егоров

7 ноября 2016 г

08.11.2016 № 12104 - 353/21/19-19

На № _____

Г Отзыв ведущей организации Г

ОТЗЫВ

ведущей организации на диссертацию Коноваловой Валерии Владиславовны на тему «Нуклеофильные превращения пятичленных 2,3-диоксогетероциклов под действием гетероциклических енаминов», представленную на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия

Ученые ИТХ УрО РАН являются одним из ведущих коллективов в нашей стране в области химии енаминов, и представленная к защите диссертация Коноваловой В.В. развивает новое направление этого раздела гетероциклической химии, создавая новые подходы к синтезу практически важных органических соединений, что является одной из фундаментальных задач современной органической химии, в целом.

Диссертационная работа Коноваловой Валерии Владиславовны посвящена детальному изучению реакций широкого круга пятичленных 2,3-диоксогетероциклов (4-незамещенных и 4-бензоил-5-арилфуран-2,3-дионов, моноциклических 1*H*-пиррол-2,3-дионов – 4,5-диароил-, 4-алкоксикарбонил-5-арил-1*H*-пиррол-2,3-дионов, 4-ацил-1*H*-пиррол-2,3-дионов, аннелированных азаетероциклами по стороне [e] – 3-ароил-1*H*-пирроло[2,1-*c*][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионов, 3-ароилпирроло[1,2-*a*]хиноксалин-1,2,4(5*H*)-трионов) с разнообразными реагентами: 1) основанием Фишера; 2) гетероциклическими енаминами ряда 3,4-дигидроизохинолина (1-метил- и 1-замещенными 3,4-

дигидроизохинолинами, замещенными (3,4-дигидроизохинолин-1(2*H*)-илиден)ацетамидами); 3) гетероциклическими енаминами ряда 2-азаспиро[4.5]дец-1-ена (1-метил- и 1-замещенными 2-азаспиро[4.5]дец-1-енами, амидами 2-(2-азаспиро[4.5]дека-6,9-диен-1-илиден)уксусной кислоты); 4) 2-алкилазааренами (хинальдином, замещенными 2-метилхиноксалинами). Выбор пятичленных 2,3-диоксогетероциклов обоснован тем, что они характеризуются молекулярным разнообразием и их химические трансформации достаточно широко известны, но их модификации под действием гетероциклических енаминов до сих пор не исследовались. В связи с вышесказанным диссертационная работа имеет высокую актуальность, а выявление новых синтетических возможностей для получения гетероциклов с перспективными свойствами – научную и практическую значимость.

Диссертационная работа построена традиционно и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения полученных результатов, экспериментальной части, выводов и списка литературы, насчитывающего 352 наименования.

Во введении к диссертации автором приводится обоснование актуальности, целей и задач научного исследования, а также рассматривается научная новизна и практическая значимость работы.

В литературном обзоре рассматривается образование С–С связи при взаимодействии пятичленных 2,3-диоксогетероциклов с нуклеофилами. В нем очень подробно проанализированы работы, что позволяет достоверно представить ситуацию в химии этого класса соединений.

Собственные результаты автора изложены в главе «Обсуждение результатов», из материалов которой видно, что диссертанткой выполнены широчайшие исследования нуклеофильных превращений пятичленных О- и N-2,3-диоксогетероциклов под действием гетероциклических енаминов, для которых выявлены основные закономерности процессов рециклизаций и гетероциклизаций исходных поликарбонильных соединений. Коноваловой В.В. разработаны препаративные методы синтеза неописанных ранее ароилпирувоилзамещенных и ароилацетилзамещенных 1-метил-3,4-дигидроизохинолинов, 1-метил-2-азаспиро[4.5]дец-1-енов и основания Фишера, а также представлены новые подходы к получению пирроло[2,1-а]изохинолинов и аналогов пирролизидиновых алкалоидов (спиро[циклогекса[2,5]диен-1,1'-пирролизин]-4-оны) на основе взаимодействий 4-бензоил-5-фенилфуран-2,3-диона с 1-замещенными 3,4-дигидроизохинолинами и 1-замещенными 2-азаспиро[4.5]дец-1-енами соответственно. Некоторые пятичленные 2,3-диоксогетероциклы были использованы для разработки новых эффективных методов прямой функционализации sp^3 -гибридизированной связи С–Н

алкильного заместителя 2-алкилазааренов. Перспективным оказалось использование 4-бензоил-5-фенилфуран-2,3-диона в качестве источника оксалильного фрагмента в реакциях с 1-замещенными 3,4-дигидроизохинолинами и 1-замещенными 2-азаспиро[4.5]дец-1-енами. Диссертанткой развивалось еще одно направление исследований: ацилирование NH-группы в енаминофрагменте таутомерной енаминоформы 1-замещенных 3,4-дигидроизохинолинов и 1-замещенных 2-азаспиро[4.5]дец-1-енов карбонильной группой в положении 2 4-бензоил-5-фенилфуран-2,3-диона с последующим раскрытием фурандионного цикла по связи O^1-C^2 . Для указанных процессов найдены эффективные условия.

Все проведенные в диссертационной работе исследования выполнены впервые. Это позволило синтезировать не только новые соединения и ансамбли гетероциклов, но и новые бис-спиро-гетероциклические системы диспиро[азол-2,2'-(азоло[1,2-*a*]азол)-7',1''-(дигидронафталина)] и диспиро[азол-2,2'-(азоло[1,2-*a*]азол)-7',1''-(2'',5''-циклогексадиена)], мостиковые системы 7'-окса-2',12'-диазатетрацикло[6.5.1.0^{1,5}.0^{8,12}]тетрадекана.

Важным вкладом в практическую ценность работы является изучение фармакологических свойств и выявление веществ, обладающих анальгетической и противовоспалительной активностью по уровню сопоставимую, а в ряде случаев превосходящую известных препаратов. Кроме того, среди продуктов синтеза обнаружены вещества, проявляющие флуоресцентные свойства.

Третья глава диссертации (экспериментальная часть) содержит достоверное описание всех деталей синтеза и данные элементного анализа, ИК- и ¹H ЯМР-спектров, а также для многих представителей синтезированных соединений приведены наиболее характерные данные РСА. В каждом изученном случае выявлены тонкости синтезов, найдены условия, при которых целевые и промежуточные соединения получались с наилучшими выходами, поэтому разработанные методики могут быть использованы широким кругом химиков, что, несомненно, представляет интерес как для синтетической, так и для теоретической органической химии.

Материалы диссертации могут найти применение во многих научных и образовательных учреждениях, например на Химфаке и Физфаке МГУ им. М.В. Ломоносова, факультете физико-математических и естественных наук РУДН, МИТХТ им. М.В. Ломоносова, Высшем химическом колледже РАН, Новосибирском институте органической химии СО РАН, Иркутском институте химии им. А.Е.Фаворского СО РАН, а также в ряде других образовательных учреждений высшего образования.

В целом, новизна и практическая значимость приведенных результатов не вызывают сомнений. Надежность разработанных автором новых методов синтеза подтверждена получением значительного количества новых гетероциклических соединений.

Однако, в диссертационной работе имеются опечатки в формулах и не совсем удачные выражения (например, на стр.179, в строке 4 используется некорректное сочетание слов ...сложную стереометрию...), хотя их очень мало. В качестве замечаний, следует отметить:

1. Общее замечание по всей диссертации: нужно было бы указывать номера схем.

2. Странно звучит фраза на стр. 68: ...Оптическая активность данных соединений (**5**) позволяет использовать их в индивидуальном виде и в составах для нанесения флуоресцирующих меток ... Конечно речь идет о спектральных свойствах, так как под оптической активностью понимается вращение угла вращения плоскости поляризации света.

3. Неудачно расположено описание механизма реакции, обсуждаемое на стр.73, а сама схема представлена на стр.69.

4. В схемах на стр. 85,95 общей формуле соединений (**14**) не соответствуют конкретные изохинолины **14e, k-m**.

5. Начиная со стр.85 в диссертации появляются хиральные соединения, а при обсуждении их строения рассматривается только E,Z-изомерия, хотя есть соединения с одним центром и несколькими и поэтому представляют собой диастереомерные рацематы. Для соединений, изученных методом РСА, можно написать относительную конфигурацию хиральных центров, которая хорошо видна на рисунках с общим видом молекул. Например, для соединения **42a**, имеющего 3 хиральных центра по данным РСА центры имеют следующую конфигурацию: (4(S),9a(S),10(R)), хотя в экспериментальной части на стр.272 указан только один центр и его конфигурация (9aR).

6. В схеме на странице 29 фенильные группы в промежуточных интермедиатах изображены как метилы.

7. На странице 179 в конце первого абзаца неправильно написано:... В кристаллической упаковке присутствует система внутримолекулярных водородных связей с участием групп CONH₂, OH и C3'=O, C4''=O..., так как эти группы внутримолекулярно не связаны, вообще.

Отмеченные недостатки не изменяют общего благоприятного впечатления от рассматриваемой работы.

Полученные автором результаты достоверны, выводы и заключения хорошо обоснованы. Автореферат и публикации вполне отражают содержание диссертации.

Отзыв на диссертационную работу Коноваловой В.В. заслушан и утвержден на научном коллоквиуме лаборатории азотсодержащих соединений ИОХ РАН (протокол №6 от 2 ноября 2016 года).

В целом диссертационная работа Коноваловой В.В. является научной квалификационной работой, в которой содержится решение задачи, имеющей фундаментальное значение для развития химии пятичленных 2,3-диоксогетероциклов и енаминов. Она представляет собой цельное законченное исследование, которое по актуальности поставленной задачи, объему, достоверности полученных результатов, новизне, а также по числу и качеству выпущенных диссертантом публикаций полностью соответствует требованиям ВАК РФ к докторским диссертациям (пунктам 9-14 действующей редакции «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. №842), а её автор заслуживает присвоения ученой степени доктора химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Доктор химических наук по специальности
02.00.03 – органическая химия, профессор,
ведущий научный сотрудник, зам. заведующего
лабораторией азотсодержащих соединений

ИОХ РАН

 Кравченко Ангелина Николаевна

07.11.2016г

119991, Москва, Ленинский проспект, 47

Тел. 8-499-135-88-17; e-mail: kani@server.ioc.ac.ru

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук (ИОХ РАН).