

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор
«Института технической химии Уральского
отделения Российской академии наук» -
филиала Пермского Федерального
Исследовательского центра
Уральского отделения
Российской академии наук,
д. т. н., профессор

 В. Н. Стрельников

« 07 » ноября 2017 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации – федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт технической химии Уральского отделения Российской академии наук», филиала Пермского Федерального исследовательского центра Уральского отделения РАН на диссертационную работу **Валовой Марины Сергеевны** на тему: «Халконо-поданды в реакциях с ацетоуксусным эфиром и аминоксололами», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия

Диссертационная работа Валовой М.С. посвящена синтезу и изучению свойств новых *орто*-замещенных в ароматическом кольце халконо-подандов, содержащих в своем составе производные циклогексена и гетероциклические системы 1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидина, 1,2,4-триазоло[4,3-*a*]пиримидина, тетразолопиримидина, а также их дигидро- и гидроксипроизводные. Работа М.С. Валовой тематически продолжает серию работ по халконам и синтетическим халконо-подандам, выполненных в лаборатории гетероциклических соединений ИОС им. И.Я. Постовского под руководством Г.Л. Русинова и О.В. Федоровой (Жидовинова М.С., Овчинникова И.Г.). Конечные продукты реакций халконо-подандов с азололами в настоящее время рассматриваются как перспективные комплексообразователи, искусственные рецепторы и потенциально биологически активные соединения, поэтому тема диссертационной работы Валовой М.С., несомненно, **актуальна**.

Научная новизна работы и теоретическая значимость. В работе установлены основные закономерности реакций халконо-подандов с ацетоуксусным эфиром и аминоксололами.

В работе установлено, что наноразмерные оксиды металлов и кремния являются эффективными катализаторами реакции Робинсона с участием замещенных халконов в основных условиях.

Впервые показано, что, варьируя температуру, природу растворителя и катализатора, в реакции халконов с 3-амино-1,2,4-триазолом можно управлять региоселективностью электрофильной атаки халкона на гетероцикл и получать либо ароматические азолопиримидины, либо их дигидропроизводные. Впервые в реакции халконов с 3-амино-1,2,4-триазолом получены производные триазоло[4,3-*a*]пиримидина, а при взаимодействии 2-этоксихалкона с 5-аминотетразолом получены 1,4,5-тризамещенные 1,2,3-триазолы.

Значение результатов, полученных в диссертации, для науки и практики. Разработан эффективный способ синтеза замещенных эфиров циклогексанкарбоновой кислоты взаимодействием ацетоуксусного эфира (АУЭ) с замещенными халконами и халконо-подандами в присутствии наноксидов металлов и основания. Разработаны новые методы синтеза краунофанов, функционализированных фрагментами азоло[1,5-*a*]пиримидина или азоло[1,5-*a*]дигидропиримидина. Получены соединения, обладающие люминесцентными свойствами и противотуберкулезной активностью.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе.

Научные положения, выводы и рекомендации в диссертации М.С. Валовой основаны на квалифицированном использовании методов органического синтеза и современных физико-химических методов. Для подтверждения строения новых соединений использована ИК спектроскопия, методы спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C , масс-спектрометрия и рентгеноструктурный анализ. Научные положения и выводы по диссертации в целом сформулированы на большом экспериментальном материале и сомнений не вызывают.

Общий обзор диссертационной работы

Диссертация М.С. Валовой общим объемом 141 стр. построена традиционно и включает в себя введение, три главы (литературный обзор, обсуждение результатов и экспериментальную часть), заключение, выводы,

список литературы и приложение с таблицей спектральных характеристик гетерогенных катализаторов, использованных в работе; содержит 74 схемы, 13 таблиц и 31 рисунок. Список литературы состоит из 155 источников российских и иностранных авторов. Литературный обзор, посвященный синтезу, химическим свойствам и превращениям ароматических и гетероароматических халконов, представлен в главе 1 (стр. 9-60). Он достаточно полно отражает состояние данной области органической химии. Показано применение халконов для синтеза гетероциклических соединений (в основном, ряда пиримидина и триазолопиримидинов). Представлены работы как российских, так и иностранных авторов. Правда, странно то, что автор ограничил свой литературный поиск 2104 годом. В списке литературы есть только три ссылки на работы 2015 года (№№ 56, 119, 127), а на работы 2016 и 2017 годов ссылок нет.

Глава 2 (стр. 61-90) содержит обсуждение полученных автором новых научных результатов. Подробно описаны проведенные реакции, приводится доказательство структур с помощью данных ИК, ЯМР и масс-спектров, обсуждаются данные РСА. Приведены возможные механизмы (точнее, схемы) образования халконо-подандов и гетероциклов на их основе.

Сначала автор описывает синтез исходных соединений **2a**, **2b** по реакции Кляйзена-Шмидта. Далее была исследована реакция ацетоуксусного эфира с модельными халконами и с халконо-подандами в присутствии катализаторов (гидроксиды бария и наноксиды алюминия и кремния) и оснований (KOH, t-BuOK). Сорбция халкона и АУЭ на оксиде алюминия исследовалась методом ИК спектроскопии. Поданды **8-14** были разделены препаративной ЖХВД, выделены колоночной хроматографией на силикагеле и идентифицированы комплексом физико-химических методов (ЯМР ^1H и ^{13}C , масс-спектрометрия, хроматография). В некоторых случаях наблюдали ретро-альдольный распад реагентов.

Далее было изучено взаимодействие халконо-подандов с аминазолами. Триазоло[1,5-*a*]пиримидины образуются при комнатной температуре. Впервые было обнаружено, что при повышенной температуре в реакции халконов с 3-амино-1,2,4-триазолом реализуется образование триазоло[4,3-*a*]пиримидинов с незначительными выходами (до 9%). В результате окисления кислородом воздуха были выделены также 6-гидрокси-производные **19a**, **19b**.

Интересные результаты получены при изучении реакции халконо-подандов с 5-аминотетразолом. В некоторых случаях реакция идет нетривиально и осложняется рядом побочных процессов.

Следует также отметить образование циклических несимметричных продуктов внутримолекулярной конденсации **33** и **36** сложной и необычной структуры.

Строение всех ключевых продуктов реакций доказано рентгеноструктурным анализом (всего проанализировано 15 соединений, из них депонировано в Кембриджской базе структурных данных – 13). Результаты рентгеноструктурных исследований приведены автором ниже на страницах 118-120: параметры 15 кристаллов, полученных в ходе выполнения данной работы.

Глава 3 (стр. 91-121) – это экспериментальная часть, она оформлена по стандартам, принятым для публикации в журналах по органической химии.

В заключении (стр. 121-123) приводятся выводы. Они соответствуют существу проведенной работы. На стр. 122 даны рекомендации по дальнейшей разработке темы исследований.

Далее идет список литературы (стр. 124-140), который включает 155 ссылок.

Замечания по диссертационной работе

Хотелось бы отметить экспериментальное мастерство Марины Сергеевны, преодолевшей большую трудоемкость опытов по выделению и идентификации от пяти до семи продуктов, образующихся в одной реакции. С другой стороны, предлагаемый автором синтетический подход, в котором выходы многочисленных продуктов составляют в пределах 2-20%, кажется контрпродуктивным с практической точки зрения. Слишком сложная молекулярная система подвергается функционализации, и, как следствие, селективность отдельных реакций низкая.

Замечания относятся в основном, к оформлению работы.

Стр. 39. Добавили не ацетамиды, а, очевидно, амидины.

Стр. 40. Ошибка в формуле S-бензилтиомочевины.

Стр. 44. Вместо **CIa,б** в тексте должно быть **CIIIa,б**; вместо **CIa,б** должно быть **CIIIa,б**.

Стр. 53, первая строчка: вместо **CXVII** должно быть **CXXXV**; в схеме 1.50 вместо **CXXXXV** должно быть **CXXXV**.

Стр. 56. В схеме 1.55 заместители R^1 и R^2 внизу перепутаны.

Стр. 63. Автор утверждает, что гидроксид бария катализирует только первую стадию реакции – присоединение по Михаэлю, и в меньшей степени внутримолекулярную циклизацию и дегидратацию. Но в первой строчке таблицы 2.1 мы видим нечто противоположное: с $\text{Ba}(\text{OH})_2$ выход продукта реакции Михаэля (**4a**) – 4%, продукта циклизации (**5a**) – 50%, продукта дегидратации (**6a**) – 36%.

Стр. 90. Следует учесть, что азид **24**, проявивший хорошую биологическую активность, существует в трех таутомерных формах (с. 75). Значит ли это, что противотуберкулезное действие проявляет именно азидо-форма **24b**?

Стр. 105. Сигнал в спектре ЯМР ^{13}C атома С(6), связанного с фенольным гидроксилем, должен располагаться в районе 150 м.д., но не при 139 м.д..

Стр. 138. В ссылке 139 не приведен год издания журнала.

Соответствие содержания диссертации и содержания опубликованных работ. Следует отметить соответствие поставленных целей и достигнутых результатов. Представленный в диссертации материал полностью отражен в 6 статьях в рецензируемых научных журналах, входящих в список ВАК, и тезисах 18 докладов, доложенных на Всероссийских и международных конференциях. Научные работы соискателя выполнены в соавторстве с научным руководителем и коллегами по работе и не имеют заимствований без ссылки на соавторов и источники. Содержание автореферата соответствует основным идеям и выводам диссертации Валовой М.С.

Соответствие темы диссертации и научной специальности

Тема диссертационной работы Валовой М.С. «Халконо-поданды в реакциях с ацетоуксусным эфиром и аминокетонами» по сущности предмета исследований, методам и подходам соответствует специальности 02.00.03 – органическая химия.

Оценка языка и стиля диссертации и автореферата

Диссертация и автореферат логично построены, написаны хорошим научным стилем, легко читаются и тщательно вычитаны, практически не содержат опечаток, за исключением замеченных на стр. 4, 17, 19, 24, 26, 40 и 45 диссертации. Следует особенно отметить цветные рисунки, а также красочное оформление характерных сигналов ЯМР ^1H спектров на схемах 2.3, 2.4, 2.6, 2.8, 2.10 и 2.13! Это очень облегчает чтение работы и оценку полученных результатов. Экспериментальная часть диссертации, литературный обзор и обсуждение результатов выполнены лично М.С. Валовой, содержат совокупность новых научных результатов и положений,

выдвигаемых для публичной защиты, имеют внутреннее единство и свидетельствует о личном вкладе М.С. Валовой в органическую химию.

**Заключение о соответствии диссертации критериям, установленным
Положением о порядке присуждения ученых степеней**

Диссертационная работа Валовой М.С. «Халконо-поданды в реакциях с ацетоуксусным эфиром и аминоксололами» является научной квалификационной работой, в которой содержится решение задач, имеющих существенное значение для органической химии. По актуальности, научной новизне и практической значимости, достоверности полученных результатов и объему диссертационная работа М.С. Валовой **соответствует** требованиям, предъявляемым ВАК РФ к кандидатским диссертациям, п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», а автор работы Валова Марина Сергеевна **заслуживает** присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Отзыв на диссертацию обсужден на заседании лаборатории биологически активных соединений ФБГУН Институт технической химии Уральского отделения Российской академии наук (протокол № 6 от 26 октября) и одобрен на заседании Ученого совета ИТХ УрО РАН, протокол № 5 от 02 ноября 2017 г.

Отзыв подготовлен доктором химических наук, доцентом, Глушковым Владимиром Александровичем, старшим научным сотрудником лаборатории биологически активных соединений ИТХ УрО РАН.

Зав. лабораторией биологически активных соединений ИТХ УрО РАН,
к. х. н., доцент Гришко Виктория Викторовна
Старший научный сотрудник *б. в.*
лаборатории биологически активных соединений
доктор химических наук, доцент

В. А. Глушков

2 ноября 2017 г.

Подпись В. А. Глушкова заверяю:

Ученый секретарь «ИТХ УрО РАН», к. т. н. *Щ*

7 ноября 2017 г.

Г. В. Чернова

Адрес: ул. акад. Королева, 3, г. Пермь, 614013,
телефон рабочий: 8(342)2378266
телефон мобильный: 89822520879
E-mail: glusha55@gmail.com