

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию Коноваловой Валерии Владиславовны «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.

Диссертационная работа Коноваловой Валерии Владиславовны представляет собой завершённое исследование в области органической химии, а именно, в области химии гетероциклических соединений, посвящённое систематическому изучению взаимодействия пятичленных 2,3-диоксогетероциклов с гетероциклическими енаминами.

Интерес к проведению подобных исследований обусловлен тем, что производные изохинолина, особенно частично гидрированные, представляют собой второй по распространённости в природе класс алкалоидов, обладающих широким спектром биологической активности. Понятно, что разработка методов химической модификации аналогов природных алкалоидов представляет как теоретический, так и практический интерес, что определяет **актуальность** предпринятого исследования.

Оценка содержания диссертации, её завершенность, подтверждение публикаций автора.

Диссертационная работа Коноваловой В.В. изложена на 389 страницах машинописного текста, содержит 91 рисунок и 6 таблиц; состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения, списка литературы (352 наименования) и приложения.

Во введении соискателем обоснована актуальность рассматриваемой темы, сформулирована главная цель работы, предложены пути ее достижения, показана научная новизна и практическая значимость полученных результатов.

В литературном обзоре (**глава 1**), написанном достаточно логично, автором систематизированы литературные данные по взаимодействиям пятичленных 2,3-диоксогетероциклов (5-арилфуран-2,3-дионон, 4-бензоил-5-фенилфуран-2,3-дионон и 1*H*-пиррол-2,3-дионон, аннелированных азагетероциклами по стороне [e]) с нуклеофильными реагентами, в результате которых происходит первоначальное образование новой С–С связи. Данный раздел служит хорошим введением в тематику проводимых исследований и показывает целесообразность их проведения.

Глава 2 диссертации посвящена обсуждению собственных результатов исследования, является логичным продолжением литературного обзора и полностью отражает весь ход проделанной работы и выводы по диссертации.

Материал полученных результатов изложен достаточно убедительно. В первую очередь рассматриваются взаимодействия пятичленных 2,3-диоксогетероциклов с третичным гетероциклическим енамином – основанием Фишера, где ацилирование атома азота происходить не может и возможно лишь образование продуктов С-ацилирования. Переход ко вторичным гетероциклическим енаминам, позволил автору ожидать образования продуктов как СН-, так и NH-ацилирования, а также продуктов циклизации с участием обеих групп енаминофрагмента. В последнюю очередь в главе 2 описаны взаимодействия пятичленных 2,3-диоксогетероциклов со «скрытыми» ароматическими гетероциклическими енаминами – 2-алкилазааренами.

Установлено, что 5-арилфуран-2,3-дионон и ароилкетены, генерируемые при термоллизе 6-арил-2,2-диметил-4*H*-1,3-диоксин-4-онон, при взаимодействии с основанием Фишера, 1-метил-3,4-дигидроизохинолинами и 1-метил-2-азаспиро[4.5]дец-1-енами ацилируют группу β -СН енаминофрагмента гетероциклического енамина. На основе указанных взаимодействий автором разработаны новые методы синтеза ароилпирувоилзамещенных и ароилацетилзамещенных гетероциклических енаминов соответственно.

Коноваловой В.В. подробно рассмотрены также реакции 1-метил-3,4-дигидроизохинолинон с эфирами бензоилпирувоиноградной кислоты и показано,

что ацилирование протекает по тем же закономерностям, что и для 5-арилфуран-2,3-дионов. Следует отметить, что данное наблюдение является весьма интересным, поскольку обычно эфиры бензоилпировиноградной кислоты реагируют с нуклеофилами по наиболее электрофильной α -карбонильной группе и, кроме того, эфиры бензоилпировиноградной кислоты являются гораздо более доступными и устойчивыми соединениями по сравнению с 5-арилфуран-2,3-дионами, что облегчает синтез целевых соединений.

Логичным продолжением работы выглядит изучение взаимодействия пятичленных 2,3-диоксогетероциклов с 3,4-дигидроизохинолинами и 2-азаспиро[4.5]дец-1-енами, содержащими дополнительную ацетамидную группу при реакционном β -углеродном атоме гетероциклических енаминов. Автору удалось показать, что и в этом случае, несмотря на электроноакцепторный характер амидной группы при β -атоме углерода енаминной формы, первоначальная атака также идет по β -атому углерода гетероциклических енаминов.

Интересные результаты получены соискателем при изучении взаимодействия 4-бензоил-5-фенилфуран-2,3-диона с 1-замещенными 3,4-дигидроизохинолинами и 2-азаспиро[4.5]дец-1-енами. Показана возможность первоначального ацилирования группы NH енаминофрагмента 1-замещенных 3,4-дигидроизохинолинов и 2-азаспиро[4.5]дец-1-енов с помощью 4-бензоил-5-фенилфуран-2,3-диона, который, как впервые было показано автором, можно использовать в качестве источника оксалильного фрагмента.

Введение в реакцию с замещенными 2-азаспиро[4.5]дец-1-енами пирролобензоксазинтрионов позволило получить ряд аналогов природных алкалоидов и аналогов стероидов.

Функционализация 2-алкилазааренов из-за низкой реакционной способности алкильных групп является сложной, но весьма актуальной задачей. Коноваловой В.В. разработаны новые эффективные методы прямой функционализации sp^3 -гибридизированной C–H связи алкильного заместителя 2-алкилазааренов, таких как хинальдин, 2-метилхиноксалин и 2,3-диметилхиноксалин.

В главе 3 диссертационной работы приведены материалы, методики, использованные в работе, а также спектральные характеристики полученных соединений.

В главе 4 соискателем приводятся данные биологических испытаний полученных соединений и показано, что некоторые из них обладают анальгетической и противовоспалительной активностью, превышающей таковую у препаратов сравнения.

Диссертация и автореферат Коноваловой В.В. грамотно написаны и аккуратно оформлены. Опубликованные работы в полном объеме раскрывают и передают содержание диссертации: опубликована 21 статья в журналах из перечня ВАК РФ, 1 монография, получено 7 патентов РФ. Результаты исследований представлены в научных сборниках и сборниках тезисов докладов на международных и всероссийских конференциях (27 работ). Представленные публикации в научных изданиях позволяют сделать вывод о том, что основные результаты работы знакомы научной общественности. Автореферат диссертации в целом отражает суть проделанной работы.

Научная новизна работы заключается в том, что автором впервые проведено комплексное исследование нуклеофильных превращений пятичленных *O*- и *N*-2,3-диоксогетероциклов под действием гетероциклических енаминов, которое позволило установить основные закономерности процессов рециклизаций и гетероциклизаций исходных поликарбонильных соединений, показать, что строение образующихся продуктов зависит от природы и структуры исходных реагентов, продемонстрировать возможность образования новой связи С–С в мягких условиях реакции.

Автором впервые показано, что 1-метил-2-азаспиро[4.5]дец-1-ены также склонны к имин-енаминной таутомерии, что позволяет использовать их для получения аналогов пирролизидиновых алкалоидов.

К серьезным успехам можно отнести обнаружение Коноваловой В.В. возможности ацилирования группы NH енаминофрагмента 1-замещенных 3,4-дигидроизохинолинов и 2-азаспиро[4.5]дец-1-енов с помощью 4-бензоил-5-

фенилфуран-2,3-диона, который, как впервые было показано автором, можно использовать в качестве источника оксалильного фрагмента.

Большой научный и практический интерес представляют результаты исследования взаимодействия пятичленных 2,3-диоксогетероциклов с 2-алкилазааренами. Установлено, что используемые 2-алкилазаарены можно рассматривать в качестве «скрытых» гетероциклических енаминов в реакциях с высокореакционноспособными 2,3-диоксогетероциклами. На основе упомянутых взаимодействий разработаны новые эффективные методы прямой функционализации sp^3 -гибридизированной С–Н связи алкильного заместителя 2-алкилазааренов, не требующие использования труднодоступных, дорогих и опасных реагентов и растворителей.

Практическая значимость работы включает в себя разработку методов синтеза новых полифункциональных гетероциклических систем, в частности, аналогов природных алкалоидов, обнаружение веществ, проявляющих флуоресцентные свойства с весьма своеобразным и практически полезным спектром, что может быть использовано для создания новых органических флуоресцентных функциональных материалов. Несомненным достоинством работы является выявление анальгетической и противовоспалительной активности у ряда полученных соединений, что подтверждено 7 патентами РФ.

Степень обоснованности и достоверности положений, выводов и заключений, сформулированных в диссертации.

Диссертационная работа Коноваловой В.В. выполнена с привлечением комплекса современных физических и физико-химических методов исследования (спектроскопия ИК, ЯМР ^1H , ЯМР ^{13}C , УФ, хромато-масс-спектрометрия, элементный анализ, рентгеноструктурный анализ), что обуславливает достоверность полученных экспериментальных данных. Интерпретация автором полученных результатов логична и определена. Выводы изложены четко, дают ясное представление о новизне полученных результатов и не вызывают сомнений.

По диссертационной работе Коноваловой В.В. имеются вопросы и замечания:

1. В литературном обзоре следовало бы привести литературные данные по химии природных соединений, включая алкалоиды, являющихся структурными аналогами синтезированных соискателем соединений, например, Салутаридина, Флавинина, Пронусефирина, Полибербина, Кандидина, Поликарпина, Стиллопина (аналоги соединений 40 – 42), Талидастина, Коризамина, Стефаранина, Коптизина и др. (аналоги соединений 21 а-с) и пр.

2. К моему глубокому сожалению, автор использовал в основном только синтетические аналоги природных алкалоидов. Хотелось бы сравнить реакционную способность природных изохинолиновых (и других) алкалоидов при их взаимодействии с 2,3-диоксогетероциклами.


3. Автором никак не обоснован выбор направления биологических испытаний синтезированных соединений. Хотелось бы видеть хотя бы данные о прогнозе биоактивности по программе PASS. Так, проведенный нами экспресс анализ PASS-прогноза показал высокую потенциальную кардиоваскулярную активность для соединений типа 40-42, антиаритмическую, антиаллергическую и антиастматическую активности для соединений типа 34, 31 и 22.

Сделанные замечания не носят принципиального характера и не влияют на значимость проделанной работы. В целом, по значению самой работы и объему экспериментального материала диссертация Коноваловой В.В. является законченной научно-квалификационной работой.


Заключение о соответствии диссертации и автореферата требованиям, установленным Положением о порядке присуждения ученых степеней.

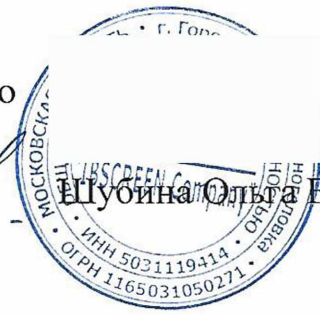
Диссертационная работа Коноваловой В.В. «Нуклеофильные превращения пятичленных 2,3-диоксогетероциклов под действием гетероциклических енаминов», представленная на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия, по актуальности, научной новизне, практической значимости, достоверности результатов и обоснованности выводов удовлетворяет всем требованиям ВАК РФ, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора химических наук, согласно пунктам 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней» (Постановление

Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842), а ее автор, Коновалова Валерия Владиславовна, заслуживает присуждения ей ученой степени доктора химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Заместитель директора
по науке ООО «АЙ-БИ-СКРИН»,
академик РАЕН, д.х.н., профессор 

 Карцев Виктор Георгиевич

Подпись Карцева Виктора Георгиевича удостоверяю
Заместитель директора ООО «АЙ-БИ-СКРИН»,
по научно-исследовательским проектам 


Шубина Ольга Васильевна

ООО «АЙ-БИ-СКРИН»
142432, Московская обл., г. Черноголовка, Институтский пр-т, 7А
тел.: +8 (496 52) 40 091
факс: +8 (496 52) 40 092
e-mail: screen@ibscreen.chg.ru
e-mail: vkartsev@ibscreen.chg.ru

Дата
28.10.2016г.