

## Отзыв

официального оппонента, д.х.н., профессора Фисюка Александра Семёновича 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

### Актуальность темы

Одной из **актуальных задач** современной органической химии является разработка рациональных методов синтеза новых органических соединений, в том числе и гетероциклического ряда, потенциально обладающих высокой фармакологической активностью. Превращения 2,3-диоксогетероциклов под действием нуклеофилов и бинуклеофилов являются перспективным подходом к синтезам сложных гетероциклических систем, часто протекающим в мягких условиях и селективно, но не изученным в достаточной мере. Однако для осуществления направленного синтеза органических соединений требуется знание закономерностей, позволяющих прогнозировать результат реакции. Целью настоящей работы являлось выявление таких закономерностей путем систематического исследования взаимодействий пятичленных 2,3-диоксогетероциклов с гетероциклическими енаминами.

### Научная новизна

В работе Коноваловой В.В. систематически исследованы взаимодействия нескольких представителей 4,5-замещенных фуран-2,3-дионов, 1*H*-пиррол-2,3-дионов, 4-ацил-1*H*-пиррол-2,3-дионов и их аннелированных производных с енаминами ряда 3,4-дигидроизохинолина, 2-

азаспиро[4.5]дец-1-ена, 2-алкилазааренами, основанием Фишера. Было установлено строение продуктов взаимодействия исследуемых 2,3-диоксогетероциклов и гетероциклических енаминов. Показано, что основные направления изучаемых реакций определяются природой исходных реагентов. В результате проведенных исследований разработаны синтезы многих сложных гетероциклических соединений.

### **Практическая значимость**

Разработаны препаративные методы синтеза ряда сложных гетероциклических систем, в том числе неописанных ранее. Предлагаемые методы просты по выполнению, часто протекают с хорошими выходами, продукты легко очищаются, что отвечает подходам «зеленой химии». Найдены закономерности взаимодействия 2,3-диоксогетероциклов и гетероциклических енаминов, которые могут быть использованы для направленного синтеза сложных гетероциклических систем. Среди продуктов найдены вещества, обладающие анальгетической и противовоспалительной активностью и люминесцентными свойствами.

Текст диссертации изложен на 380 страницах и состоит из введения, литературного обзора (глава 1), обсуждения результатов (глава 2), экспериментальной части (глава 3), результатов биологических испытаний (глава 4), заключения, списка литературы (352 наименования) и приложения (9 страниц).

**В главе первой** диссертации приведены литературные данные о реакциях 2,3-диоксогетероциклов с нуклеофилами и бинуклеофилами, которые приводят к образованию новых С-С связей.

**Вторая глава** диссертации посвящена обсуждению результатов собственных исследований диссертанта. Она делится на 7 разделов. В 6 разделах излагаются данные полученные в результате систематического изучения реакции 2,3-диоксогетероциклов (производных фуран-2,3-дионов, 3-ароил-1Н-пирроло[2,1-с][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионов и 3-

ароилпирроло[1,2-а]хиноксалин-1,2,4(5Н)-трионов) с основанием Фишера, енаминами изохинолинового ряда, енаминами ряда 2-азаспиро[4.5]дец-1-ена, а также с 2-алкилазааренами. В седьмом разделе анализируются полученные результаты и приводятся основные направления реакций 2,3-диоксогетероциклов: 5-арилфуран-2,3-дионон, 4-бензоил-5-фенилфуран-2,3-дионон, 1-арил-4,5-диароил-1Н-пиррол-2,3-дионон, 3-ароил-1Н-пирроло[2,1-с][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионон, 3-ароилпирроло[1,2-а]хиноксалин-1,2,4(5Н)-трионон с гетероциклическими енаминами.

*Глава третья* диссертации является экспериментальной частью, где приводятся методики реакций, параметры спектров и физические константы полученных веществ.

*В четвертой главе* работы сообщается о биологической активности синтезированных соединений.

Кроме этого в работе присутствует заключение, приложение и список цитируемой литературы из 352 наименований.

Диссертантом проделана работа, в результате которой **достигнута поставленная цель** - систематически исследовано взаимодействие пятичленных 2,3-диоксогетероциклов с гетероциклическими енаминами, разработаны новые эффективные подходы к синтезу ряда ранее не известных соединений.

*Достоверность результатов не вызывает сомнений*, поскольку обеспечивается высоким уровнем техники эксперимента. Для доказательства строения многих соединений использовался РСА. Результаты диссертации были доложены и обсуждены на международных и всероссийских конференциях. По материалам диссертации опубликованы 21 статья, 1 монография, 7 патентов РФ на изобретения. Автореферат и опубликованные работы отражают основное содержание диссертации.

### **По работе можно сделать следующие замечания:**

1. Значительная часть исследования Коноваловой В.В. посвящена реакциям эфиров ароилпировиноградных кислот, а также 6-арил-2,2-диметил-4Н-1,3-диоксин-4-онов с енаминами. Включение этого материала в диссертацию представляется не вполне оправданным, поскольку эти соединения не являются 2,3-диоксогетероциклами, исследованию которых посвящена работа.
2. В диссертации приведено очень много избыточной информации. Она излишне структурирована. После каждой главы приводятся физические свойства вещества, подробное описание ИК-спектров, рутинных спектров ЯМР  $^1\text{H}$ , данных РСА. Эта информация занимает 2/3 обсуждения результатов, хотя могла бы быть вынесена в приложение в виде таблиц без ущерба для работы. Тем более, что этот материал дублируется в экспериментальной части.
3. В диссертации много терминологических неточностей, неудачных выражений. Например, на стр. 182. сообщается о «замещении  $sp^3$ -гибридизированной связи». Во-первых, связь не может замещаться; во-вторых, не гибридизированной, а гибридизованной; в третьих, гибридизованным может быть атом или орбиталь, но не связь. В четвертых, здесь речь идет об ацилировании алкильной группы в  $\alpha$ -положении азинов, которое протекает через стадию образования енамина, т.е. атаке подвергается  $sp^2$  гибридный атом углерода. На стр.68 флуоресцентные свойства называются «оптической активностью». На стр. 9 указано: «Моноциклические 1Н-пиррол-2,3-дионы и 4-ацил-1Н-пиррол-2,3-дионы, в том числе аннелированные азагетероциклами по стороне [e].....». Если они аннелированные, то не могут быть моноциклическими; На стр. 23 «кольчатые полуацетали»; стр. 27 «опубликовано взаимодействие» и т.д.
4. При обозначении различных 2,3-диоксогетероциклов, енаминов и продуктов реакции часто используются одни и те же буквенные обозначения. В результате этого соединения с одним набором заместителей обозначаются

разными буквами. Это затрудняет чтение работы. Имеются ошибки в схемах, например, на стр.175 диссертации (33 автореферата).

Приведенные замечания не снижают общего хорошего впечатления о работе. В целом, диссертационная работа Коноваловой Валерии Владиславовны является законченным исследованием и по поставленным задачам, уровню их решения, актуальности, научной новизне и практической значимости, 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.

Официальный оппонент, доктор химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия, профессор, заведующий кафедрой органической химии ФГБОУ ВО «ОмГУ им. Ф.М. Достоевского»,

Фисюк Александр Семенович



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный университет им. Ф.М. Достоевского». 644077, г. Омск, проспект Мира 55а,

Тел. + 7(3812)642447 E-mail: [fisyuk@chemomsu.ru](mailto:fisyuk@chemomsu.ru)

Подпись профессора Фисюка А.С. удостоверяю, ученый секретарь ученого совета ОмГУ Ковалевская Людмила Ивановна

10.11.2016

