

ОТЗЫВ

официального оппонента Вацадзе Сергея Зурабовича на диссертацию
Ивановой Евгении Евгеньевны на тему
«КИСЛОТНО-КАТАЛИТИЧЕСКАЯ РЕЦИКЛИЗАЦИЯ 5-
ГИДРОКСИПИРРОЛИНОВ ПОД ДЕЙСТВИЕМ ГИДРАЗИНОВ И ИХ
ПРОИЗВОДНЫХ: СИНТЕЗ 1,4-ДИГИДРОПИРИДАЗИНОВ»,
представленную на соискание ученой степени кандидата химических
наук по специальности 1.4.3 – Органическая химия

Настоящая работа посвящена изучению реакции 5-гидрокси- Δ^1 -пирролинов с гидразинами и их производными и разработке на ее основе синтеза 1,4-дигидропиридазинов. Интерес к данному необычному классу соединений обусловлен, с одной стороны, малой доступностью широкого круга функциональных производных, с другой – потенциальной биологической их активностью. Несмотря на то, что к настоящему моменту предложено несколько синтетических стратегий к построению 1,4-дигидропиридазинового кольца, очевидно ощущается потребность поиска и разработки селективных и универсальных методов их синтеза, основанных на простых и доступных реагентах и катализаторах.

Одно из рациональных направлений такого поиска, многие годы активно и успешно развиваемое в Иркутском институте химии им. А.Е. Фаворского (ИрИХ) СО РАН, основано на использовании ацетилен в качестве фундаментального и доступного исходного материала. Реакция ацетилен с кетоксимами в суперосновных средах получила мировое признание как удобный метод синтеза *NH*- и *N*-винилпирролов и вошла в литературу как реакция Трофимова. В последние годы интенсивно развивается новый аспект этой реакции, а именно: взаимодействие ацетилен с *втор*-алкиларил(гетарил)кетоксимами, позволяющее синтезировать в одну стадию экзотический класс гетероциклических соединений – 5-гидрокси- Δ^1 -пирролины. Эндоциклическая C=N-связь и дополнительная гидроксигруппа в пиррольном цикле делает эти

соединения перспективными молекулярными заготовками для синтеза более сложных гетероциклических систем. В частности, развитие этой стратегии позволило выйти на новые методы синтеза 1,4-дигидропиридазинов. Учитывая вышесказанное, оппонент считает, что диссертационная работа Ивановой Евгении Евгеньевны является **актуальной и своевременной**.

Цель работы сформулирована автором следующим образом: изучение фундаментальных особенностей и закономерностей реакции 5-гидрокси- Δ^1 -пирролинов с гидразинами и их производными в присутствии кислот и создание на ее основе общего метода синтеза 1,4-дигидропиридазинов.

Диссертационная работа состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка литературы.

Во **Введении** автор показывает необходимость проведения диссертационных исследований, формулирует цели и задачи, а также обозначает положения, выносимые на защиту.

В **Литературном обзоре** автор систематизировал методы синтеза 1,4-дигидропиридазинов; при этом рассмотрены реакции циклоприсоединения, реакции дикарбонильных соединений с гидразинами, реакции карбонильных соединений с солями диазония, псевдо-реакция Михаэля, восстановительно присоединение к пиридазинам и другие. В заключительной части обзора делается обоснованный вывод о том, что бурно развивающаяся химия 1,4-дигидропиридазинов требует создания новых подходов, основанных на простых и доступных реагентах и катализаторах.

Тщательный анализа текста диссертации (**Обсуждение результатов, Экспериментальная часть**), автореферата и публикаций Ивановой ЕЕ. убедительно показывает, что рецензируемую работу отличает высокий уровень научной новизны и очевидная практическая

значимость. Действительно, в плане примеров *научной новизны* можно привести то, что ею на основе кислотно-каталитической реакции рециклизации 5-гидрокси- Δ^1 -пирролинов под действием гидразинов и их производных разработан общий метод синтеза 1,4-дигидропиридазинов, в том числе, функционализированных. С использованием реакции 5-гидрокси- Δ^1 -пирролинов с гидразидами карбоновых кислот разработаны селективные синтезы 1,4,5,6-тетрагидропиридазинов и более сложных трициклических систем, включающих 1,4-дигидропиридазиновый остов.

Следует отметить особенности методического подхода к проведению данного диссертационного исследования – поймав удачную синтетическую реакцию, автор последовательно и тщательно изучает условия ее проведения, варьируя кислотную компоненту, растворитель, время реакции и температуру (Табл. 1 диссертации). Такой грамотный подход позволил найти оптимальные условия синтеза модельного 1,4-дигидропиразина и далее перейти к исследованию общности, рамок реакции и ее ограничений.

Оппонент хотел бы особо отметить прекрасно сформулированные **Выводы** работы – лаконичные и очень ёмкие!

Полученные в ходе исследований результаты и выводы являются в полной мере обоснованными и подтверждены данными с использованием современных физико-химических методов исследования структуры вещества: методами спектроскопии ЯМР [^1H , ^{13}C , ^{15}N], в том числе, двумерными гомо- и гетероядерными методами (COSY, NOESY, HMBC, HSQC)], ИК спектроскопии, рентгеноструктурного анализа и хромато-масс-спектрометрии.

При прочтении работы возникли следующие замечания и пожелания, носящие дискуссионный характер:

- *введение, постановка задачи*: оппонент привык к тому, что в диссертациях, помимо формулирования цели работы, присутствует и описание сопутствующих задач;
- *обсуждение результатов*: несколько непривычно выглядит нумерация продуктов реакций;
- *обсуждение результатов, Рис. 1*: оппонента, как руководителя супрамолекулярной лаборатории, интересует вопрос о межмолекулярных контактах в кристаллах двух указанных на рисунке соединений; также можно было бы более подробно остановиться на конформации гетероцикла, сравнить твердотельные результаты с растворными;
- *обсуждение результатов*: Схема 2.10, описывающая предполагаемый механизм превращения, основана на экспериментальных фактах; тем не менее, хотелось бы получить ответ на вопрос, делались ли какие-либо дополнительные эксперименты по её подтверждению, такие, как ЯМР-исследование и т.п.?
- *Схема 2.10*: непонятна движущая сила и механизм превращения интермедиата **B** в **Г**;
- *редакторские*; «атом-экономные» или «атом-экономичные реакции»? «дiazОбицикло...» (стр. 15); Схема 1.30 – непонятна удаляемая частица «NHNH₂»; «гидроксид щелочного металла диметисульфоксид» (стр. 36).

Вышеизложенные вопросы и замечания, однако, не являются принципиальными, не умаляют значения проделанной Ивановой Е.Е. работы и носят рекомендательный характер.

Высокий научный уровень исследования подтвержден наличием у диссертанта 3 статей в журналах, индексируемых библиографическими базами *Scopus* и *Web of Science*, включенных в перечень рецензируемых научных изданий ВАК РФ. Результаты работы были неоднократно

доложены на различных международных и всероссийских конференциях.

Автореферат и публикации полностью отражают содержание диссертационного исследования. Прделанная работа соответствует паспорту специальности 1.4.3 – Органическая химия в областях исследования: 1. Выделение и очистка новых соединений; 2. Открытие новых реакций органических соединений и методов их исследования. 3. Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул; 7. Выявление закономерностей типа «структура-свойство»; 10. Исследование стереохимических закономерностей химических реакций и органических соединений.

Полученные в диссертации теоретические и научные результаты могут быть использованы в Институте органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН (Москва), Иркутском институте химии им. А.Е. Фаворского СО РАН (Иркутск), Институте элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН (Москва), Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова (Москва), Санкт-Петербургском государственном университете (Санкт-Петербург), Институте органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН (Екатеринбург), Уральском федеральном Университете им. первого Президента России Б.Н. Ельцина (Екатеринбург), Казанском (Приволжском) федеральном университете (Казань), Новосибирском институте органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН (Новосибирск), Северо-Кавказском федеральном университете (Ставрополь) и в других организациях, где проводятся исследования в области органической химии и химии гетероциклов.

Диссертационная работа Ивановой Евгении Евгеньевны на тему “Кислотно-каталитическая рециклизация 5-гидроксипирролинов под действием гидразинов и их производных: синтез 1,4-дигидропиридазинов” представляет собой законченную научно-

квалификационную работу, в которой содержится решение научной задачи, имеющей большое значение для развития современного органического синтеза и наработки библиотек соединений с целью поиска биологически активных соединений с заданной активностью. В результате проведенных исследований принципиально дополнена химия редкого класса органических синтонов – 5-гидрокси- Δ^1 -пирролинов (5-гидрокси-3,4-дигидропирролов), в настоящее время легко получаемых из втор-алкил(циклоалкил)кетоксимов и ацетилена в суперосновных средах.

На основании проведенного анализа можно констатировать, что диссертационная работа отвечает всем требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, и критериям, изложенным в п.п. 9–14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г., а ее автор – Иванова Евгения Евгеньевна – заслуживает присуждения ей ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – Органическая химия.

Официальный оппонент:

Вацадзе Сергей Зурабович, профессор РАН
доктор химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия

заведующий лабораторией супрамолекулярной химии (№2)

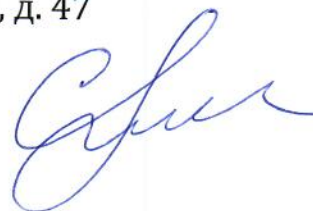
ФГБУН Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН

Адрес: 119991, Москва, Ленинский проспект, д. 47

Телефон: +7 (499) 137-2944

Электронный адрес: vatsadze@ioc.ac.ru

Дата «08» октября 2021 г.



Подпись Вацадзе С.З. заверяю:

Ученый секретарь ИОХ РАН



К.Х.Н.

 И.К. Коршевец