

ОТЗЫВ

официального оппонента Волчо Константина Петровича
на диссертационную работу Ивановой Евгении Евгеньевны
«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

Подавляющее большинство биологически активных соединений содержит гетероциклические фрагменты, при этом особое внимание привлекают конформационно нежесткие неароматические гетероциклические соединения. В связи с этим, разработка новых синтетических подходов, направленных на получение труднодоступных производных 1,4-дигидропиридазинов, является важной и **актуальной** задачей.

Объем и структура работы. Диссертационная работа изложена на 101 странице. Она построена традиционным способом и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка цитируемой литературы (126 источников).

В кратком, но очень полезном **литературном обзоре** рассмотрены существующие подходы к синтезу замещенных 1,4-дигидропиридазинов. Важно, что это именно критический обзор и после каждого раздела, посвященного тому или иному методу получения 1,4-дигидропиридазинов, кратко рассматриваются его достоинства и ограничения. На основе тщательного анализа литературных данных делается вывод об отсутствии действительно универсальных подходов к получению различных производных этого важного типа гетероциклов, что делает важной разработку новых синтетических методов их синтеза.

Вторая глава диссертационной работы содержит описание и анализ **основных результатов**, полученных автором. Отталкиваясь от

обнаруженного автором единичного примера рециклизации замещенного 5-гидроксипирролина при взаимодействии с фенилгидразином, в результате проведенного систематического исследования разработан новый синтетический подход, позволяющий получать разнообразные замещенные 1,4-дигидропиридазины, в том числе, содержащие дополнительные функциональные группы.

Научная новизна и практическая значимость работы связаны, прежде всего, с:

- подбором подходящих условий для проведения обнаруженных превращений, приводящих к образованию целевых продуктов с хорошими выходами;
- изучением влияния заместителей в 5-гидроксипирролине и гидразине на направление и выход превращений;
- расширением обнаруженного превращения на другие реагенты, включая семикарбазид, фенилсемикарбазид и гидразиды карбоновых кислот. В последнем случае, в зависимости от условий проведения реакции, можно получать в качестве основных продуктов или замещенные 1,4,5,6-тетрагидропиридазины, или 1,4-дигидропиридазины.

Введение в *орто*-положение фенилгидразида нуклеофильного заместителя делает возможным протекание еще одной гетероциклизации, ведущей к образованию трициклических продуктов. На основании полученных данных автором предложена возможная схема протекающих превращений, хорошо объясняющая наблюдающиеся закономерности.

В результате, разработанные Евгенией Евгеньевной методики сделали синтетически доступными несколько структурных типов функционализированных производных 1,4-дигидропиридазина, получение которых другими методами синтеза представляется затруднительным.

В **экспериментальной части** приводятся данные, необходимые для анализа полученных автором результатов и проверки их достоверности. **Высокая достоверность** полученных результатов и выводов обоснована и

применением комплекса современных научных экспериментальных подходов, включая спектроскопию ЯМР с использованием различных методик, рентгено-структурный анализ, элементный анализ и масс-спектрометрию высокого разрешения.

Публикации. По теме диссертации опубликованы 3 статьи в уважаемых международных журналах, индексируемых в базах данных Scopus и Web of Science, и рекомендованных ВАК РФ, и тезисы 4 докладов на конференциях. Приведенный список публикаций убедительно свидетельствует о высокой оценке химическим сообществом работ автора.

Таким образом, на основании анализа текста работы и публикаций автора, можно констатировать, что поставленные задачи полностью решены, цель работы достигнута. Представленные в работе **научные положения, выводы и рекомендации** четко сформулированы, они являются обоснованными и полностью отражают полученные результаты.

Диссертация хорошо написана, легко читается и содержит минимальное количество опечаток. Публикации полностью отражают содержание диссертации. Содержание автореферата соответствует основным идеям и выводам диссертации.

Замечания

Хотя работа лишена принципиальных недостатков; тем не менее, по ней могут быть сделаны следующие замечания:

1. На некоторых схемах в литературном обзоре (схемы 1.18, 1.19, 1.21, 1.22) заместители в исходных соединениях и продуктах зачем то приведены в «зеркальном» изображении, что усложняет восприятие информации, а в случае схемы 1.18, очевидно, привело к ошибке в изображении конфигурации асимметрического центра в продукте.
2. Было бы полезно, если бы в литературном обзоре были приведены и механизмы образования продуктов, не всегда они сразу очевидны.
3. Не рассматривалась ли возможность «обходного» пути соединения **13** (ожидаемого продукта реакции замещенного 5-

гидроксипирролина с тиосемикарбазидом) через взаимодействие соединений типа **11** с сульфорирующими агентами, например, реагентом Лавессона?

4. Заместители R^2 и R^3 во всех изученных случаях являются или метильными группами, или компонентами циклогексанового заместителя. Чем обусловлен именно такой выбор этих заместителей? Насколько широки возможности их варьирования и могут ли они различаться?
5. Было бы интересно увидеть прямое сопоставление нового синтетического подхода с ранее известными методами получения 1,4-дигидропиридазинов.

Видно, что все приведенные выше замечания носят технический или дискуссионный характер и не затрагивают существа работы. В целом, диссертация Ивановой Евгении Евгеньевны представляет собой законченную научно-квалификационную работу, вносящую существенный вклад в химию гетероциклических соединений.

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

Официальный оппонент
доктор химических наук (Органическая химия),
профессор РАН,
главный научный сотрудник лаборатории
физиологически активных веществ

Федерального государственного бюджетного
учреждения науки «Новосибирский институт
органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского
отделения Российской академии наук» (НИОХ СО РАН),
E-mail: volcho@nioch.nsc.ru; тел. +7 (383) 3308870

20.09.2021



Волчо Константин Петрович

**Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова
Сибирского отделения Российской академии наук (НИОХ СО РАН);**
630090, г. Новосибирск, пр. Лаврентьева, 9, Новосибирский институт
органической химии СО РАН
Контактный телефон НИОХ СО РАН: (383)330-88-50; E-mail:
benzol@nioch.nsc.ru; адрес официального сайта: <http://web.nioch.nsc.ru/nioch/>

Подпись Волчо К.П. заверяю:

Заместитель директора НИОХ СО РАН

по научной работе,

кандидат химических наук

20.09.2021



Суслов Евгений Владимирович