

УТВЕРЖДАЮ
Проректор по научной работе
и международной деятельности
ФГБОУ ВО «ИГУ»
д-р социол. наук, доц. К.В. Григоричев
664003, г. Иркутск, ул. К. Маркса, 1.



2021 год

ОТЗЫВ

ведущей организации 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

Химия пиррола была и остается значимой частью органической химии в целом, и химии гетероциклических соединений в частности. Существенный вклад в данную область был сделан сотрудниками лаборатории непредельных гетероатомных соединений Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского СО РАН. Был открыт и активно разрабатывается удобный метод формирования NH- и N-винилпирролов реакцией ацетилен с кетоксимами в суперосновных средах.

В представленной диссертационной работе Ивановой Е.Е. данный метод получил логичное дальнейшее развитие. А именно, была изучена реакция 5-гидрокси- Δ^1 -пирролинов (одного из возможных продуктов взаимодействия ацетилен с *втор*-алкиларил(гетарил)кетоксимами) с гидразинами и их производными в присутствии кислот, открывающая выход на 1,4-дигидропиридазины.

Актуальность исследования можно представить в двух направлениях, во-первых, фундаментальная составляющая, поскольку в работе приводится новый вариант подхода к синтезу 1,4-дигидропиридазинов, который имеет ряд несомненных преимуществ относительно уже описанных в литературе; во-вторых – это высокий прикладной потенциал, который заключается в наличии фармакофорных групп в структурах целевых соединений, полученных автором. В совокупности, указанные составляющие однозначно обосновывают целесообразность диссертационного исследования Евгении Евгеньевны.

Работа выполнена в соответствии с планом НИР Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского СО РАН по темам: «Развитие методологии органического и элементоорганического синтеза на базе новых атом-экономных, энергосберегающих и экологических реакций ацетилена и его производных (продуктов газо-, нефте- и углепереработки) с использованием суперосновных реагентов и катализаторов для дизайна прекурсоров лекарственных средств, высокотехнологичных материалов и инновационных продуктов малотоннажной химии» и «Концептуально новые энерго- и ресурсосберегающие, атом-экономные и экобезопасные методы органического синтеза и фундаментальные химические реакции на основе ацетилена и других продуктов газо-, нефте- и углепереработки в интересах фармацевтики, медицинской химии, высоких технологий и оригинальных импорт-замещающих малотоннажных производств». Отдельные разделы работы выполнялись при государственной поддержке ведущих научных школ (грант № НШ-7145.2016.3) и гранта Российского фонда фундаментальных исследований (№18-33-00089).

Текст диссертации изложен на 101 странице машинописного текста. Работа состоит из введения, обзора литературы (глава 1), обсуждения результатов (глава 2), экспериментальной части (глава 3), выводов и списка цитируемой литературы, включающего 126 наименований. Материал

диссертации представлен в 3 статьях и 4-х тезисов докладов, сделанных на конференциях различного уровня.

Во введении обоснована актуальность исследования, поставлена цель - 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; сформулированы научная новизна и практическая значимость работы.

Первая глава (литературный обзор) посвящена обобщению и анализу существующих подходов к синтезу 1,4-дигидропиридазинов. Литературный обзор хорошо структурирован и логично изложен, автор продемонстрировал умение находить и работать с научной информацией, ссылается на современные (актуальные) публикации по рассматриваемому вопросу. Замечаний по первой главе нет.

Результаты собственных исследований представлены и обсуждены во второй главе; необходимые экспериментальные подробности приведены в третьей главе.

Обсуждение результатов изложено достаточно «компактно» на 26 страницах (при этом на 3 из них приводится описание синтеза исходных 5-гидрокси- Δ^1 -пирролинов). Не смотря на небольшой объем в «бумажном» эквиваленте, видно, что в основе 2 главы лежит огромная синтетическая работа. Автором проведена оптимизация условий синтеза на модельной реакции (11 примеров); далее возможности реакции были рассмотрены варьированием природы исходных пирролинов и гидразинов, и, как следствие, оценено влияние природы структурных факторов на ход реакции. В разделе 2.5 Ивановой Е.Е. представлен возможный механизм кислотно-катализируемой рециклизации 5-гидрокси- Δ^1 -пирролинов.

Достоверность и надежность результатов обеспечена применением современных методов синтеза и идентификации синтезированных соединений 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. Стоит отметить, что результаты всех указанных методов приводятся в 3 главе – экспериментальной части. В то время как, обсуждение результатов физико-химических методов исследования структур целевых соединений во 2 главе несомненно были бы к месту и прекрасно бы ее дополнили.

В экспериментальной части (глава 3) описаны экспериментальные процедуры, приводятся данные, подтверждающие строение и характеристики полученных соединений.

Завершают диссертационную работу выводы и список цитированной литературы. Выводы полностью отражают результаты работы и их обоснованность не вызывает сомнения.

Основная **практическая значимость** диссертационной работы Ивановой Е.Е. заключается в том, что автором предложен общий метод синтеза 1,4-дигидропиридазинов на основе кислотно-каталитической реакции рециклизации 5-гидрокси- Δ^1 -пирролинов под действием гидразинов и их производных. Несомненным преимуществом метода является его эффективность, селективность, толерантность к различным 5-гидрокси-пирролинам, а также к широкому ряду замещенных гидразинов (алкил-, арил-, гетарилгидразины) и их функциональных производных (семикарбазиды, гидразиды карбоновых кислот). Кроме того, использование реакции 5-гидрокси- Δ^1 -пирролинов с гидразидами карбоновых кислот открывает выход на 1,4,5,6-тетрагидропиридазины и более сложные трициклические системы.

Представленное диссертационное исследование грамотно написано, **научные положения и выводы**, сделанные диссертантом **обоснованы**. Автор продемонстрировал умения не только проводить экспериментальную работу, но и анализировать и интерпретировать полученные результаты, что говорит о прекрасной теоретической подготовке соискателя. Диссертация

представляет собой законченную научно-исследовательскую работу, выполненную на высоком уровне и имеющую существенную **научную значимость**. Работа вносит значимый вклад в развитие методов синтеза 1,4-дигидропиридазинов.

Принципиальных замечаний по работе нет. Несколько вопросов возникло при ознакомлении с текстом диссертации и автореферата:

1. С. 50, схема 2.7 при реакции пирролина 3а с гидрохлоридом аминогуанидина 14 были выделены исходные реагенты, что автор объясняет более высокой основностью иминной функции, препятствующей переносу HCl. Были ли попытки проведения данной реакции при дополнительном добавлении кислоты?
2. Почему в выборе катализатора для кислотной рециклизации автор остановился именно на трифторуксусной кислоте? Наблюдалась ли корреляция между силой кислоты и ее каталитической эффективностью в данного рода превращении?
3. С какой целью был добавлен NaOH при модельной реакции пирролина 3а с гидрохлоридом семикарбазида 8 (опыт 5, табл. 4), если изначально автор делает акцент именно на кислотно-каталитической природе данного превращения? При этом фиксируется интересный результат – даже при нейтрализации кислоты был получен целевой пиридазин 9а с относительно приличным значением выхода 34%. Хотя ранее (с. 39, табл. 1, опыты 1-2) в отсутствие кислоты продукты реакции были зафиксированы в следовых количествах. Т.е. реакция с менее нуклеофильным реагентом становится возможной даже без добавления кислоты? Как автор может объяснить этот факт? И есть ли у автора предположения о возможном механизме представленной реакции в отсутствие кислоты как катализатора?
4. В ходе экспериментальной работы автор использовал два варианта выделения целевых продуктов (А и Б). По какому принципу для продуктов реакции выбирался тот или другой метод? В случае метода Б

(обработка диэтиловым эфиром и последующее выпаривание маточного раствора) проводилась ли очистка полученного после упаривания твердого остатка, например, перекристаллизацией?

5. Обозначенную в таблице 1, с. 39 Tf-ОН (трифторметансульфоновую кислоту), по тексту автор называет трифторсульфоной, что не совсем корректно.

Несмотря на сделанные замечания, диссертационная работа по постановке задач, уровню решения, научной новизне, достоверности и научной значимости результатов, объему выполненных исследований удовлетворяет требованиям ВАК РФ, предъявляемым к кандидатским диссертациям (п. 9 "Положения о присуждении ученых степеней", утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842), а ее автор – Иванова Евгения Евгеньевна – заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – органическая химия.

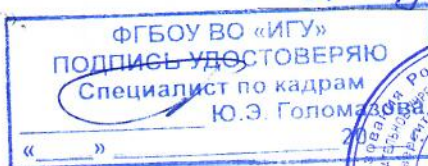
Результаты работы отражены в 3 научных статьях (*Eur. J. Org. Chem.*, *Synthesis*, *Beilstein J. Org. Chem*) и 4-х тезисах докладов. Автореферат и опубликованные работы по своему содержанию полностью соответствуют основным положениям и содержанию диссертации. Тема диссертации соответствует заявленной специальности 1.4.3 – органическая химия.

Результаты диссертационной работы Ивановой Е.Е. «Кислотно-каталитическая рециклизация 5-гидроксипирролинов под действием гидразинов и их производных: синтез 1,4-дигидропиридазинов» могут быть использованы в научных институтах РАН (Институте органической химии им. Н.Д. Зелинского, Новосибирском институте органической химии им. Н.Н. Ворожцова, Институте органического синтеза им. И.Я. Постовского) и на факультетах химического профиля (Российском химико-технологическом университете им. Д.И. Менделеева, Московском государственном университете, Иркутском государственном университете и др.).

Отзыв на диссертационную работу заслушан и утвержден на расширенном заседании кафедры теоретической и прикладной органической химии и полимеризационных процессов химического факультета ФГБОУ ВО «Иркутский государственный университет» и лаборатории органического синтеза и полимеризационных процессов НИИНУС ФГБОУ ВО «Иркутский государственный университет» «15» октября 2021 года.

Заведующий лабораторией органического синтеза и полимеризационных процессов НИИНУС ФГБОУ ВО «Иркутский государственный университет» д-р. хим. наук, профессор ул. К. Маркса, 1, г. Иркутск, 664003 тел. 8(3952)52-11-09 E-mail: kizhnyaev@chem.isu.ru

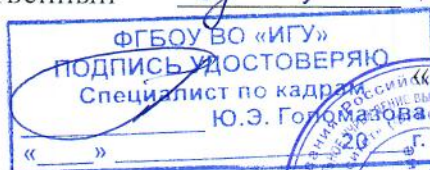
 / Кижняев В. Н. /



«15» октября 2021 г.

Заведующая кафедрой органической химии и полимеризационных процессов химического факультета ФГБОУ ВО «Иркутский государственный университет», канд. хим. наук, доцент ул. К. Маркса, 1, г. Иркутск, 664003 тел. 8(3952) 42-57-88 E-mail: oae47@mail.ru

 / Эдельштейн О.А. /



«15» октября 2021 г.

Доцент кафедры теоретической и прикладной органической химии и полимеризационных процессов химического факультета ФГБОУ ВО «Иркутский государственный университет», канд. хим. наук. ул. К. Маркса, 1, г. Иркутск, 664003 тел. 8(3952)52-11-09 E-mail: t.golobokova@rambler.ru

 / Сокольникова Т. В. /



«15» октября 2021 г.

Подписи Кижняева В.Н., Эдельштейн О.А. и Сокольниковой Т.В. заверяю: