

УТВЕРЖДАЮ:

Директор

Федерального государственного

бюджетного учреждения науки

Иркутского института химии

им. А.Е. Фаворского СО РАН

д.х.н.

Иванов А.В.

30 июня 2021 г.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного учреждения науки

Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского СО РАН

о диссертационной работе Ивановой Евгении Евгеньевны,

представленной на соискание учёной степени кандидата химических наук

по специальности 1.4.3. Органическая химия

Диссертационная работа "Кислотно-кatalитическая рециклизация 5-гидроксипирролинов под действием гидразинов и их производных: синтез 1,4-дигидропиридинов" выполнена в лаборатории непредельных гетероатомных соединений ФГБУН Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского СО РАН.

В период подготовки диссертации соискатель Иванова Евгения Евгеньевна проходила обучение в аспирантуре в ФГБУН Иркутском институте химии им. А.Е. Фаворского СО РАН (01.09.2017 – 31.08.2021).

В 2017 г. окончила химический факультет, ФГБОУ ВО "Иркутский государственный университет" с присвоением квалификации магистра по специальности "Химия". Справка о сдаче кандидатских экзаменов выдана в 2021 г. ФГБУН Иркутским институтом химии им. А.Е. Фаворского СО РАН.

Научный руководитель – доктор химических наук Шмидт Елена Юрьевна, главный научный сотрудник лаборатории непредельных гетероатомных соединений ФГБУН Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского СО РАН.

### ВЫПИСКА

из протокола № 181 от 28 июня 2021 г. заседания специализированной секции "Органическая химия и химия высокомолекулярных соединений" Учёного совета ФГБУН Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского СО РАН.

ПРИСУТСТВОВАЛИ: 31 член (из 42-х, в т. ч. д.х.н. – 10, к.х.н. – 21) специализированной секции "Органическая химия и химия высокомолекулярных соединений" Учёного совета ФГБУН Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского СО РАН.

СЛУШАЛИ: доклад по диссертационной работе аспиранта Ивановой Евгении Евгеньевны "Кислотно-кatalитическая рециклизация 5-

гидроксипирролинов под действием гидразинов и их производных: синтез 1,4-дигидропиридазинов".

В ОБСУЖДЕНИИ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ ПРИНЯЛИ УЧАСТИЕ: академик Трофимов Б.А., д.х.н. Гусарова Н.К., д.х.н., доцент Розенцвейг И.Б., д.х.н., профессор Шаинян Б.А., к.х.н. Романов А.Р.

РЕЦЕНЗЕНТЫ: д.х.н., в.н.с Беляева К.В. (ФГБУН Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН, лаборатория непредельных гетероатомных соединений) и к.х.н., с.н.с. Кондрашов Е.В. (ФГБУН Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН, лаборатория галогенорганических соединений).

Рецензии положительные.

В процессе обсуждения диссертационной работы были заданы следующие ВОПРОСЫ:

д.х.н., профессор Гусарова Н.К.: Какие методы синтеза известны для получения 1,4-дигидропиридазинов? В чем преимущество ваших методов в препаративном отношении?

к.х.н. Кондрашов Е.В.:

Почему при взаимодействии 5-гидроксипирролинов с гидразинами (слайд 4) кардинально меняется направление реакции, а не происходит нуклеофильное замещение (формальное нуклеофильное замещение) гидрокси группы, как в случае, например, с аминами, тиолами, спиртами? Позволяет ли квантовая химия ответить на этот вопрос? Скажется ли на протекании реакции рециклизации наличие арильного заместителя в 3-м положении гидроксипирролина? При взаимодействии гидроксипирролина с аминогуанидином были выделены исходные соединения. Возможно ли протекание рециклизации при использовании 2-х кратного мольного избытка кислоты?

д.х.н. Беляева К.В.: Слайд 8. Можно ли как-то прокомментировать корреляцию выходов продуктов реакции при варьировании природы и количества кислотного катализатора? Влияет ли сила кислоты на выход продукта? В реакциях 5-гидроксипирролинов с фенилсемикарбазидом в качестве катализатора добавляли 100 моль% трифтормукусной кислоты. Не пробовали ли использовать меньшее количество кислоты? Пробовали ли вы подвергать рециклизации продукты нуклеофильного замещения гидроксильной группы аминами, спиртами или тиолами в гидроксипирролинах (слайд 4)? Возможно в этом случае будут образовываться новые производные 1,4-дигидропиридазинов?

д.х.н., доцент Розенцвейг И.Б.: Слайды 11, 12. Что можно сказать о границах применимости разработанной Вами реакции рециклизации 5-гидроксипирролинов под действием арил- и гетарилгидразинов в зависимости от заместителей в исходных соединениях? Какой продукт образуется в реакции 5-гидроксипирролина с мононитропроизводным гидразина? Поэтапное добавление трифтормукусной кислоты в реакционную смесь соответствует и для 17, и для 18 слайда? Для 18 слайда какие

оптимальные условия синтеза тетрагидропиридазинов? 17-19 слайды. Почему только для гидразидов карбоновых кислот наблюдается дезактивация кислотного катализатора, хотя во всех случаях в реакции участвуют молекулы, имеющие несколько основных центров? Слайд 21: На основании каких данных предлагается именно такой механизм реакции рециклизации 5-гидроксипирролинов?

д.х.н., профессор Шаинян Б.А.:

Что известно в литературе об относительной основности аминов, иминов, гидразинов, амиака? Слайд. 9: Какой атом азота является более основным в исходных арил-, гетарилгидразинах? Как влияют заместители в фенильном кольце арилгидразинов на выход 1,4-дигидропиридазинов? Слайд 21: Почему в гидроксипирролине протонируется иминный азот, а в случае тетрагидропиридинина интернальный атом азота гидразидного фрагмента?

к.х.н. Романов А.Р.: Пытались ли вовлекать в реакции рециклизации 5-гидросипирролины с 2-мя разными заместителями в положении 3? Насколько сложно получить пирролин с 2-мя разными заместителями в положении 3?

В процессе обсуждения диссертационной работы были высказаны следующие ЗАМЕЧАНИЯ:

академик Трофимов Б.А.: Необходимо найти литературные значения относительной основности амиака, иминного атома азота и гидразинов.

д.х.н. Розенцвейг И.Б.:

В названии диссертационной работы можно конкретизировать производные гидразина (семикарбазиды и гидразиды карбоновых кислот), которые непосредственно исследовались в работе.

к.х.н. Кондрашов Е.В.:

В литературном обзоре предлагаю изменить название главы 1.4 в соответствии с представленными реакциями. В автореферате не упоминается варьирование природы кислотного катализатора.

По итогам обсуждения диссертации "Кислотно-кatalитическая рециклизация 5-гидроксипирролинов под действием гидразинов и их производных: синтез 1,4-дигидропиридинов" принято следующее ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

**Актуальность работы.** Производные 1,4-дигидропиридинов являются аза-аналогами 1,4-дигидропиридинов, нашедших широкое применение в качестве сердечно-сосудистых препаратов – блокаторов кальциевых каналов (нифедипин, амлодипин, нитрендипин), антигипертензивных (лерканидипин) и спазмолитических средств, ингибиторов глазных воспалений и антиоксидантов. Возрастающий интерес к химии 1,4-дигидропиридинов связан также с появлением новых областей их применения, таких как флуоресцентная маркировка белков и органелл живой клетки, дизайн хемосенсоров, синтез устойчивых к окислению полимеров.

Несмотря на то, что к настоящему моменту предложено несколько синтетических стратегий к построению 1,4-дигидропиридинового кольца,

все еще существует потребность в поиске и разработке более 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 ацетилена (продукта переработки углеводородного сырья) в качестве фундаментального и доступного исходного материала. Большинство реакций с его участием – это реакции присоединения, которые по определению являются атом-экономными и, как правило, протекают с выделением тепла, т.е. являются энергосберегающими и удовлетворяют принципам «зеленой» химии.

Реакция ацетилена 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 – взаимодействие ацетилена с *втор*-алкиларил(гетарил)кетоксимами, позволяющее синтезировать в одну стадию все еще экзотический (практически не описанный в литературе) класс гетероциклических соединений – 5-гидрокси- $\Delta^1$ -пирролины (5-гидрокси-3,4-дигидропирролы). Эндоциклическая связь C=N и дополнительная функциональность (ОН группа) в пиррольном ядре делает эти соединения перспективными молекулярными заготовками для синтеза более сложных гетероциклических систем.

Настоящая работа посвящена изучению реакции 5-гидрокси- $\Delta^1$ -пирролинов с гидразинами и их производными и разработке на ее основе синтеза 1,4-дигидропиридинов.

Исследования проводились в соответствии с планом НИР ИрИХ СО РАН по темам: «Развитие методологии органического и элементоорганического синтеза на базе новых атом-экономных, энергосберегающих и экологичных 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» (Регистрационный номер: AAAA-A16-116112510005-7) 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» (Регистрационный номер: № 121021000199-6). Отдельные разделы работы выполнялись при государственной поддержке ведущих научных школ (грант № НШ-7145.2016.3) и гранта Российской фонда фундаментальных исследований (№18-33-00089).

**Цель работы.** Изучение фундаментальных особенностей и закономерностей реакции 5-гидрокси- $\Delta^1$ -пирролинов с гидразинами и их производными в присутствии кислот и создание на ее основе общего метода синтеза 1,4-дигидропиридинов.

**Научная новизна и практическая значимость работы.** Разработан общий метод синтеза 1,4-дигидропиридинов, в том числе, функционализированных, на основе кислотно-катализической реакции рециклизации 5-гидрокси- $\Delta^1$ -пирролинов под действием гидразинов и их производных. Преимуществом метода является его эффективность, селективность, толерантность к различным 5-гидроксипирролинам, а также к широкому ряду замещенных гидразинов (алкил-, арил-, гетарилгидразины) и их функциональных производных (семикарбазиды, гидразиды карбоновых кислот). С использованием реакции 5-гидрокси- $\Delta^1$ -пирролинов с гидразидами карбоновых кислот разработаны селективные синтезы 1,4,5,6-тетрагидропиридинов и сложных трициклических систем, включающих 1,4-дигидропиридиновый остов. Полученные результаты вносят существенный вклад в развитие химии ставших доступными, но до сих пор малоизученных 5-гидроксипирролинов и обогащают гетероциклический синтез удобными препаративными методами получения синтетически и фармацевтически ценных алкил-, арил-, гетарил-, ацил-, карбоксамид-1,4-дигидропиридинов и тетрагидропиридинов.

**Личный вклад автора.** Все изложенные в диссертации результаты получены лично автором или при его непосредственном участии. С поискателем самостоятельно планировал, выполнял эксперименты, участвовал в интерпретации экспериментальных данных, в подготовке и написании публикаций.

**Степень достоверности.** Достоверность и надежность полученных результатов обеспечена использованием современных методов органического синтеза и анализа полученных соединений методами спектроскопии ЯМР [ $(^1\text{H}, ^{13}\text{C}, ^{15}\text{N})$ , в том числе, двумерными гомо- и гетероядерными методами (COSY, NOESY, HMBC, HSQC)], ИК спектроскопии, рентгеноструктурного анализа и хромато-масс-спектрометрии.

#### **Апробация работы и публикации.**

По материалам диссертации опубликованы 3 статьи в ведущих международных журналах (Eur. J. Org. Chem., Synthesis, Beilstein J. Org. Chem.) и тезисы 4-х докладов.

Отдельные результаты работы были представлены на Школе-конференции молодых ученых с международным участием «V Научные чтения, посвященные памяти академика А.Е. Фаворского» (Иркутск, 2017 г.), II Всероссийской школе-конференции, посвященной 100-летию Иркутского государственного университета и 85-летию химического факультета ИГУ (Иркутск, 2018 г.), Школе-конференции молодых ученых с международным участием «VI Научные чтения, посвященные памяти академика А.Е.

Фаворского» (Иркутск, 2020 г.), Молодежной научной школе-конференции "Актуальные проблемы органической химии" (Новосибирск, Шерегеш, 2018 г.).

Материалы диссертационной работы достаточно полно изложены в работах, опубликованных соискателем.

Автореферат диссертационной работы соответствует её содержанию.

Диссертационная работа отвечает требованиям пункта 14 "Положения о присуждении учёных степеней", утверждённого постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г., и не содержит заимствованных материалов и результатов без ссылок на авторов и источник заимствования.

Диссертационная работа Ивановой Е.Е., представленная на соискание учёной степени кандидата химических наук, **соответствует специальности 1.4.3. Органическая химия (химические науки)**. Она является научно-квалификационной работой, которая посвящена разработке универсального подхода синтеза 1,4-дигидропиридинов на основе кислотно-кatalитической рециклизации 5-гидроксипирролинов под действием гидразинов и их аналогов. Реакция согласуется с эффектами заместителей в пирролинах и влиянием нуклеофильности в гидразинах.

Диссертационная работа "Кислотно-катализическая рециклизация 5-гидроксипирролинов под действием гидразинов и их производных: синтез 1,4-дигидропиридинов" Ивановой Евгении Евгеньевны рекомендуется к защите на соискание учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия в диссертационном совете 24.1.165.01 (Д 003.052.01) при ФГБУН Иркутском институте химии им. А.Е. Фаворского СО РАН.

Заключение принято на заседании специализированной секции "Органическая химия и химия высокомолекулярных соединений" Учёного совета ФГБУН Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского СО РАН.

**Результаты голосования:** "за" – 31, "против" – нет, "воздержалось" – нет (протокол № 181 от 28 июня 2021 г).

Заместитель председателя специализированной секции  
"Органическая химия и химия высокомолекулярных соединений"  
Учёного совета Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского  
СО РАН д.х.н., доцент, заведующий лабораторией  
галогенорганических соединений ФГБУН ИрИХ СО РАН

*Розенцвейг И.Б.* Розенцвейг И.Б.

Секретарь специализированной секции  
"Органическая химия и химия высокомолекулярных соединений"  
к.х.н., старший научный сотрудник лаборатории  
непредельных гетероатомных соединений  
ФГБУН ИрИХ СО РАН

*Никитина Л.П.* Никитина Л.П.