

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.1.165.01, СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ НАУКИ ИРКУТСКОГО ИНСТИТУТА ХИМИИ ИМ. А.Е. ФАВОРСКОГО СИБИРСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК (ИрИХ СО РАН) ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

Аттестационное дело № _____

Решение диссертационного совета от 02 ноября 2021 г. № 15

О присуждении **Ивановой Евгении Евгеньевне**, гражданке РФ, ученой степени кандидата химических наук.

Диссертация «Кислотно-каталитическая рециклизация 5-гидроксипирролинов под действием гидразинов и их производных: синтез 1,4-дигидропиридазинов» по специальности 1.4.3. Органическая химия принята к защите 22 июля 2021 г., протокол № 12 диссертационным советом 24.1.165.01 (Д 003.052.01), созданным на базе ФГБУН Иркутского института химии им А. Е. Фаворского СО РАН; 664033, г. Иркутск, ул. Фаворского, 1; приказ о создании совета № 105/нк от 11.04.2012 г.

Соискатель Иванова Евгения Евгеньевна, 1993 года рождения, в 2017 году окончила ФГБОУ ВО «Иркутский государственный университет», химический факультет.

С 1 сентября 2017 г. по 31 августа 2021 г. обучалась в очной аспирантуре по специальности 1.4.3. Органическая химия в ФГБУН Иркутском институте химии им. А. Е. Фаворского СО РАН. В настоящее время работает младшим научным сотрудником в лаборатории неопределенных гетероатомных соединений в ФГБУН Иркутском институте химии им. А. Е. Фаворского СО РАН.

Диссертация выполнена в лаборатории неопределенных гетероатомных соединений в ФГБУН Иркутском институте химии им. А. Е. Фаворского СО РАН.

Научный руководитель: доктор химических наук Шмидт Елена Юрьевна, ФГБУН Иркутский институт химии им. А. Е. Фаворского СО РАН, лаборатория неопределенных гетероатомных соединений, главный научный сотрудник.

Официальные оппоненты:

1. Волчо Константин Петрович, доктор химических наук, профессор РАН, ФГБУН Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, отдел медицинской химии, лаборатория физиологически активных веществ, главный научный сотрудник;

2. Вацадзе Сергей Зурабович, доктор химических наук, профессор РАН, ФГБУН Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, лаборатория супрамолекулярной химии (№2), заведующий лабораторией

дали положительные отзывы о диссертации.

Ведущая организация ФГБОУ ВО «Иркутский государственный университет», в своем положительном отзыве, подписанном Кижняевым Валерием Николаевичем, доктором химических наук, профессором, заведующим лабораторией органического синтеза и полимеризационных процессов НИИНУС, Эдельштейн Ольгой Александровной, кандидатом

химических наук, доцентом, заведующей кафедрой теоретической и прикладной органической химии и полимеризационных процессов, Сокольниковой Татьяной Викторовной, кандидатом химических наук, доцентом кафедры теоретической и прикладной органической химии и полимеризационных процессов, указала, что актуальность исследования представлена 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. Основная **практическая значимость** диссертационной работы заключается в том, что 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-гидроксипирролинам, а также к широкому ряду замещенных гидразинов и их функциональных производных. 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**. Диссертация представляет собой научно-исследовательскую работу, выполненную на высоком уровне и имеющую существенную **научную значимость**.

Замечания и вопросы по диссертации касаются уточнения некоторых экспериментальных деталей процесса кислотно-каталитической рециклизации 5-гидроксипирролинов под действием функциональных производных гидразина (семикарбазид и аминогуанидин), обоснования выбора трифторуксусной кислоты в качестве катализатора и способа выделения продуктов реакции.

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 порядке присуждения ученых степеней", утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842).

Соискатель имеет 7 опубликованных работ, все по теме диссертации, 3 работы опубликованы в рецензируемых научных изданиях (Eur. J. Org. Chem., 7 стр., Synthesis, 7 стр., Beilstein J. Org. Chem., 6 стр.). Все работы выполнены при непосредственном участии соискателя: анализ литературных данных, планирование и выполнение экспериментов, интерпретация результатов, подготовка и написание публикаций; интересы соавторов не затронуты. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения о работах, опубликованных Ивановой Е.Е. Публикации посвящены исследованию открытой кислотно-каталитической рециклизации 5-гидроксипирролинов, в настоящее время легко

получаемых из *втор*-алкил(циклоалкил)кетоксимов и ацетилен в суперосновных средах, под действием гидразинов и их функциональных производных (семикарбазиды и гидразиды карбоновых кислот).

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Metal-Free Selective Synthesis of 1,4-Dihydropyridazines from Hydroxypyrrolines and Hydrazines / D.A. Shabalin, M.Y. Dvorko, **E.E. Zolotareva**, I.A. Ushakov, A.V. Vashchenko, E.Y. Schmidt, B.A. Trofimov // Eur. J. Org. Chem. – 2017. – V. 2017, N. 27. – P. 4004–4010.

2. Synthesis of 1-Carboxamide-1,4-dihydropyridazines via Recyclization of Hydroxypyrrolines with Semicarbazides / D.A. Shabalin, **E.E. Ivanova**, A.V. Kuzmin, M.Yu. Dvorko, E.Yu. Schmidt, B.A. Trofimov // Synthesis –2018. –V. 50, N. 24. – P. 4982–4988.

3. Hydrazides in the reaction with hydroxypyrrolines: less nucleophilicity – more diversity / D.A. Shabalin, **E.E. Ivanova**, I.A. Ushakov, E.Yu. Schmidt, B.A. Trofimov // Beilstein J. Org. Chem. – 2021. – V. 17. – P. 319–324.

На диссертацию и автореферат поступили положительные отзывы от д.х.н., проф. Васильева А.В. (Институт химической переработки биомассы дерева и техносферной безопасности, г. Санкт-Петербург); д.х.н., проф. Юсубова М.С. (Национальный исследовательский Томский политехнический университет); д.х.н., проф. Кима Д.Г. (Южно-Уральский государственный университет, г. Челябинск) д.х.н. Яровой О.И. (Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН).

В отзывах отмечается, что автореферат оставляет крайне хорошее впечатление, проделан большой объем экспериментальных исследований. Ивановой Е.Е. получена серия 5-гидроксипирролинов по реакции ацетилен с кетоксимами в суперосновных системах КОН/ДМСО/Н₂О, которые далее были исследованы в реакциях с замещенными гидразинами, семикарбазидами и гидразидами карбоновых с целью разработки селективного синтеза замещенных 1,4-дигидропиридазинов. Автором диссертации всесторонне исследованы фундаментальные особенности и закономерности, а также границы распространения этой новой реакции и синтетические возможности. В результате проведенного исследования получены уникальные результаты, способствующие развитию химии 5-гидроксипирролинов и открывающие простой путь к алкил-, арил-, гетарил-, ацил-, карбоксамид-1,4-дигидропиридазином и 1,4,5,6-тетрагидропиридазином.

Замечания по автореферату носят характер комментариев и вопросов, касающихся подробностей синтеза исходных 5-гидроксипирролинов, особенностей их реакций с семикарбазидом в отсутствие кислотного катализатора, а также деталей описания механизма реакции рециклизации.

Выбор официальных оппонентов обосновывается их несомненной компетентностью в области органической химии, подтверждаемой соответствующими публикациями. Выбор ведущей организации обосновывается ее широкой известностью своими достижениями в области органической химии, способностью определить научную и практическую ценность диссертации.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

- открыта новая реакция, представляющая собой кислотно-каталитическую рециклизацию 5-гидрокси- Δ^1 -пирролинов (продуктов реакции ацетилена и кетоксимов в присутствии супероснований) под действием алкил-, арил- и гетарилгидразинов, и на ее основе разработан общий метод синтеза потенциально фармакологически ценных 1,4-дигидропиридазинов;
- предложен одnoreакторный подход к редким 1,4-дигидропиридазидам с карбоксамидной или ацильной функцией у атома азота на основе реакции 5-гидрокси- Δ^1 -пирролинов с семикарбазидами или гидразидами карбоновых кислот;

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

- 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 ацетилена и *втор*-алкил(циклоалкил)кетоксимов в суперосновных средах.
- определены фундаментальные закономерности и особенности рециклизации 5-гидрокси- Δ^1 -пирролинов в 1,4-дигидропиридазины, установлена общность реакции по отношению к 5-гидрокси- Δ^1 -пирролинам и гидразидам, в том числе функционально замещенным;
- установлено, что пониженная нуклеофильность гидразидов карбоновых кислот по сравнению с другими производными гидразина может быть положена в основу селективного одnoreакторного синтеза 1-ацил-1,4,5,6-тетрагидропиридазинов.
- показано, что присутствие дополнительных нуклеофильных функций в гидразидном фрагменте позволяет синтезировать более сложные молекулярные структуры с 1,4-дигидропиридазиновым остовом;

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

- разработаны простые, эффективные и селективные методы синтеза замещенных 1,4-дигидропиридазиновых систем;
- разработаны селективные синтезы функционализированных азагетероциклических структур (ди- и тетрагидропиридазинов) с ацильной функцией у атома азота, которые тесно связаны с известными биологически активными соединениями пиридазинового ряда.
- определены перспективы использования открытой реакции рециклизации 5-гидрокси- Δ^1 -пирролинов под действием фармацевтически ценных гидразидов карбоновых кислот (на примере салициловой, антраниловой и 4-пиридинкарбоновой) в получении лекарств, а также интермедиатов для их синтеза;

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

- для экспериментальных работ использовалось сертифицированное оборудование, результаты хорошо воспроизводятся;
- теоретические заключения построены на проверяемых данных и согласуются с известными фактами;

- идея базируется на обобщении передового опыта, работа является продолжением систематических исследований по разработке эффективных методов синтеза практически полезных соединений, базирующихся на использовании реакций ацетилена в суперосновных средах;

- для доказательства структуры и исследования строения синтезированных соединений использованы современные физико-химические методы анализа: спектроскопия ЯМР [^1H , ^{13}C , ^{15}N], в том числе, двумерные гомо- и гетероядерные методы (COSY, NOESY, HMBC, HSQC)], ИК спектроскопия, рентгеноструктурный анализ и хромато-масс-спектрометрия.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии в планировании, выполнении и анализе экспериментов, в интерпретации спектральных данных, в подготовке и написании публикаций.

В ходе защиты диссертации были высказаны следующие критические замечания: в докладе по диссертационной работе следовало бы представить рентгеноструктурные данные некоторых синтезированных соединений, которые подтверждают региоселективность реакции; следовало дополнить доклад представлением двумерных спектров ЯМР и данных квантово-химических расчетов; в автореферате следовало бы привести не препаративный, а аналитический выход 1-этил-1,4-дигидропиридазина (по данным спектра ЯМР ^1H); в выводах было бы более корректным использование формулировки «...потенциально фармакологически ценных 1,4-дигидропиридазинов...».

Соискатель Иванова Е.Е. ответила на задаваемые ей в ходе заседания вопросы, согласилась с критическими замечаниями.

На заседании 02 ноября 2021 г. диссертационный совет принял решение присудить Ивановой Е.Е. ученую степень кандидата химических наук за внесение существенного вклада в химию гетероциклических соединений в ходе реализации задачи по изучению фундаментальных особенностей и закономерностей реакции 5-гидрокси- Δ^1 -пирролинов с гидразинами и их производными в присутствии кислот и созданию на ее основе общего метода синтеза 1,4-дигидропиридазинов.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 21 человека, из них 13 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации (1.4.3. Органическая химия, химические науки), участвовавших в заседании, из 26 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за - 21, против - нет, недействительных бюллетеней - нет.

Заместитель председателя
диссертационного совета
д.х.н., доцент



Igor Rosenzweig
Розенцвейг Игорь Борисович

Ученый секретарь
диссертационного совета
к.х.н.

Svetlana Arbuzova
Арбузова Светлана Николаевна

03.11.2021 г.