

## ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу

**Дубовцева Алексея Юрьевича**

«Взаимодействие 5-алкоксикарбонил-4-ацил-1*H*-пиррол-2,3-дионов с 1,2- и 1,3-бинуклеофильными реагентами», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 - Органическая химия

Одной из актуальных задач современной органической химии является разработка рациональных методов синтеза новых органических соединений обладающих фармакологической активностью. 5-Алкоксикарбонил-4-ацил-1*H*-пиррол-2,3-дионы являются реакционноспособными соединениями, взаимодействие которых с бифункциональными нуклеофилами протекает в мягких условиях с образованием сложных гетероциклических структур, представляющих интерес в качестве биологически активных соединений. Для разработки направленных способов получения любых органических соединений необходимо знать закономерности протекания реакций. Установление общих закономерностей взаимодействия 5-алкоксикарбонил-4-ацил-1*H*-пиррол-2,3-дионов с 1,2- и 1,3-бинуклеофильными реагентами посвящена данная диссертационная работа. Для решения этой проблемы диссертантом предпринято изучение взаимодействия 5-алкоксикарбонил-4-ацил-1*H*-пиррол-2,3-дионов с разнообразными 1,2-*N,N*-, 1,3-*N,N*-, 1,3-*C,N*-и 1,3-*C,O*-бинуклеофильными реагентами.

Рецензируемая диссертационная работа построена по традиционной структуре: она изложена на 158 страницах и состоит из введения, трёх глав (литературный обзор, обсуждение результатов, экспериментальная часть), заключения, выводов и списка литературы, включающего 113 ссылок.

**Литературный обзор** посвящён взаимодействию 1*H*-пиррол-2,3-дионов (в том числе и 4,5-диацилзамещённых) с бинуклеофильными реагентами. Приведенные сведения показывают, что эти химические превращения весьма разнообразны и могут быть использованы для синтеза широкого спектра спиро-, конденсированных и мостиковых гетероциклических структур. При написании обзора автор продемонстрировал знакомство с литературой, включая последние по времени публикации.

Во **второй главе**, состоящей из восьми разделов, представлены основные научные результаты, полученные диссертантом. В разделе 2.1 подробно описан синтез исходных 5-алкоксикарбонил-4-ацил-1*H*-пиррол-2,3-дионов, являющихся объектами исследования, причем четыре из них получены автором впервые. Разделы (2.2-2.8) представляют собой подробное изложение результатов исследования превращения 5-алкоксикарбонил-4-ацил-1*H*-пиррол-2,3-дионов с гидразинами, мочевидами, енаминами и енолами в соответствии с заявленной целью и задачами исследования.

Дубовцев Алексей Юрьевич выполнил большой объем экспериментальной работы, им синтезировано большое число неопределённое ранее соединения и проведена их идентификация с применением современных физико-химических методов установления строения органических соединений. Диссертантом показано, что исследуемые 1*H*-пиррол-2,3-дионы первоначально реагируют с бинуклеофильными реагентами по положению C5. Дальнейшее направление реакции зависит от активности второго нуклеофильного центра реагента и пространственных факторов. Исходный пирролдионовый цикл при этом может как сохраняться, так и раскрываться. Впервые исследованы реакции 5-алкоксикарбонил-1*H*-пиррол-2,3-дионов с енолами. Обнаружена двойственная реакционная способность енгидразинокетонов, вступающих в реакцию с 5-

алкоксикарбонил-4-ароил-1*H*-пиррол-2,3-дионами как енолы, либо как енамины. Модифицированы уже известные и разработаны новые методы синтеза целого ряда гетероциклических систем: 5-арилкарбамоил- и 4-арилоксамоил-1*H*-пирролов, спиро[имидазол-2,2'-пирролов], спиро[пиррол-3,2'-пирролов], спиро[индол-3,2'-пирролов], спиро[бензофуран-3,2'-пирролов], спиро[фуро[3,2-*c*]кумарин-3,2'-пирролов], спиро[фуро[3,2-*c*]карбостирин-3,2'-пирролов] и спиро[нафто[2,3-*b*]фуран-3,2'-пирролов]. Всё это свидетельствует о **теоритическом значении и научной новизне данного исследования.**

В **Главе 3** диссертационной работы приведены методики синтеза, физико-химические характеристики полученных соединений и результаты изучения биологической активности некоторых из синтезированных соединений. Предложенные в диссертации методы могут быть использованы для препаративных целей, **что является практически значимым результатом.** В ряду новых синтезированных соединений обнаружены вещества, обладающие анальгетической активностью, достоверно превосходящей активность препарата сравнения - анальгина.

**Достоверность** полученных результатов не вызывает сомнений, поскольку для идентификации новых соединений диссертант грамотно применил комплекс физико-химических методов исследования: ИК спектроскопию, спектроскопию ЯМР (<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, двумерную спектроскопию НМВС), масс-спектрометрию, а также данные элементного анализа для доказательства состава и структуры. Строение всех рядов синтезированных соединений подтверждено методом рентгеноструктурного анализа.

**Автореферат и опубликованные работы** (5 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных для размещения материалов диссертаций и входящем в библиографические базы данных WoS и Scopus; патент РФ на изобретение, 5 тезисов докладов) **полно и правильно отражают основные научные результаты, положения и выводы,** приведенные в диссертации.

В процессе ознакомления с работой возникли следующие вопросы и замечания:

1. В работе отсутствуют методики, а также ссылки на получение исходных эфиров ароилпировиноградных кислот;
2. При описании ИК-спектров многофункциональных гетероциклических соединений, (например, соединение 8,9) автор смело относит полосы поглощения карбонила сложноэфирной, кетонной и амидной группы находящихся в одной молекуле не сообщая на основании чего было сделано такое отнесение.
3. Почему в описании ЯМР  $^1\text{H}$  спектров соединений 11a и 11d сигналы метильного и метиленового фрагментов группы EtO в сложном эфире имеют различные КССВ?
4. В работе на стр. 42 сообщается, что «Реакции моноциклических 1*H*-пиррол-2,3-дионов с мочевидами ранее не изучены». Это не совсем соответствует действительности. На стр. 45 автор, ссылаясь на диссертационную работу Бубнова Н.В. пишет, что соединение **126** известно. Действительно, в диссертации Бубнова Н.В. мы находим примеры взаимодействия мочевины с 1*H*-пиррол-2,3-дионом по атому С(5) и последующей циклизации продукта их присоединения в производные гидантоина.

В соответствии с намеченной целью работы, выводах диссертации автор указывает основные направления реакции 5-алкоксикарбонил-4-ацил-1*H*-пиррол-2,3-дионов с 1,2- и 1,3-бинуклеофильными реагентами и закономерности протекания таких реакций, которые хорошо согласуются с ранее известными данными приведенными в литературном обзоре.

Сделанные замечания не снижают общей высокой оценки проделанной большой теоретической и экспериментальной работы, которая является существенным и оригинальным вкладом в химию гетероциклических соединений.

Оценивая диссертационную работу А. Ю. Дубовцева в целом, считаю, что по актуальности, объему выполненной работы, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности результатов и обоснованности научных положений и выводов она соответствует п. 9 Положения о порядке присуждения ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства

РФ № 842 от 24 сентября 2013 г., а ее автор, Дубовцев Алексей Юрьевич, заслуживает присуждения ему искомой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 - органическая химия.

Официальный оппонент,  
заведующий кафедрой органической  
химии Омского государственного университета  
им. Ф.М. Достоевского, профессор,  
доктор химических наук

Фисюк Александр Семёнович



28.03.2017

Федеральное государственное бюджетное  
образовательное учреждение высшего образования  
Омский государственный университет  
им. Ф.М. Достоевского,  
644077, г. Омск, проспект Мира, д. 55-А,  
телефон: +7(3812)642447  
e-mail: fisyuk@chemomsu.ru

Подпись профессора А.С. Фисюка удостоверяю  
Учёный секретарь ученого совета ОмГУ



Л.И. Ковалевская