

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

Диссертационная работа А.Ю. Дубовцева является продолжением систематических фундаментальных исследований химии диоксогетероциклов. Целью настоящего исследования является установление общих закономерностей взаимодействия 5-алкоксикарбонил-4-ацил-1*H*-пиррол-2,3-дионов с 1,2- и 1,3-бинуклеофильными реагентами. **Актуальность** этого исследования, направленного на синтез труднодоступных гетероциклических систем, не вызывает сомнений. Внимание к этим структурам обусловлено их **значимостью** как с **теоретической**, так и с **практической** точек зрения, обусловленной распространённостью этих структур в биологических объектах.

Диссертационная работа изложена на 158 страницах и состоит из введения (5 стр.), литературного обзора (Глава 1, 22стр.), обсуждения полученных результатов (Глава 2, 47 стр.), экспериментальной части (Глава 3, 61 стр.), в которой кроме описания физико-химических характеристик полученных соединений приводятся данные по исследованию биологической активности ряда из них, заключения и выводов (3 стр.) и списка цитируемой литературы, включающий 113 наименований работ зарубежных и отечественных авторов (16 стр.).

В литературном обзоре, который соответствует теме проведенного исследования, обобщены данные по превращениям 1*H*-пиррол-2,3-дионов под действием бинуклеофильных реагентов, на основании чего диссертант делает вполне обоснованный вывод о перспективности использования этих реакций для построения различных аннелированных, мостиковых и спиро-циклических структур.

В главе 2 приведены результаты, полученные А.Ю. Дубовцевым. Первый раздел главы посвящён синтезу исходных 5-алкоксикарбонил-4-ацил-1*H*-пиррол-2,3-дионов. В разделах 2.2-2.8 описаны реакции этих соединений с разнообразными бинуклеофилами. Диссертантом установлено, что исследуемые соединения в мягких условиях вступают в реакцию Михаэля по атому С⁵ с одним из нуклеофильных (С, N) центров реагента. Полученные аддукты далее подвергаются превращениям, затрагивающим функциональные заместители в пирролдионовом цикле. Так, аддукты арилгидразинов подвергаются раскрытию пирролдионного цикла, и в зависимости от нуклеофильности арилгидразина образуется один или несколько изомерных продуктов – поликарбонилзамещённых пиразолов. Реакции исследуемых пирролдионов с 1,3-бинуклеофилами (мочевины, енолы, ациклические и шестичленные циклические енамины) приводят к гетероциклическим системам, в которых пирролдионовый цикл спиро-сочленён с имидазольным, фурановым или пиррольным циклами, соответственно. Диссертантом разработана региодивергентная спиро-гетероциклизация 5-алкоксикарбонил-1*H*-пиррол-2,3-дионов под действием циклических гидразинокетонов, направление которой регулируется пространственными факторами. В случае реакции пирролдионов с пятичленными циклическими енаминами описано образование конденсированных гетероциклических систем. Полученные данные свидетельствуют о **теоритической значимости**, а также **научной новизне** представленного исследования. Многие из гетероциклических каркасов, полученных по описанным выше реакциям, встречаются в природе, что говорит о **практическом значении** данной работы.

Глава 3 диссертационной работы посвящена экспериментальным данным, в ней приводятся методики реакций, а также охарактеризованы синтезированные соединения. Предложенные в диссертации методы просты в исполнении и позволяют получать соединения с варьируемыми функциональными заместителями. У четырёх синтезированных соединений найдена аналгетической активность, превосходящая таковую для препарата сравнения - аналгина.

Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений, выводы вполне обоснованы. Для доказательства строения синтезированных соединений использованы методы ЯМР (^1H , ^{13}C), ИК-спектроскопии и масс-спектрометрии; состав продуктов реакций подтвержден элементным анализом. Для установления строения полученных соединений также использовался метод РСА.

По материалам диссертационной работы опубликовано 5 статей в журналах «RSC Advances», «Химия Гетероциклических Соединений» и «Журнале Органической Химии», получен патент РФ. Материалы диссертационной работы А.Ю. Дубовцева прошли апробацию на Международных и Всероссийских конференциях (5 тезисов докладов).

Выполнен большой объем экспериментальной работы, выявлены определенные закономерности исследуемых реакций, получены данные о биологической активности ряда синтезированных соединений. Диссертация хорошо оформлена и написана, однако по выполненной работе имеется ряд вопросов и замечаний.

1. В работе присутствуют некоторые опечатки: так, на с. 35 в реагенте б указан заместитель Ar^3 , а в расшифровке радикалов под схемой Ar^2 ; на с. 36 на схеме присутствуют номера 9а-з, а под схемой и в тексте 9а-г. В схеме 2.22 для соединений 25 приведены заместители Me и Et, но в формулах 25а-з алкильных заместителей нет.
2. Раздел 2.8 посвященный изучению взаимодействия исходных пирролдионов с циклическими енгидразинкетонами более логично было бы обсуждать после раздела 2.5, закончив тем самым часть, посвященную енаминам и перейти к енолизванным соединениям.
3. В разделе 2.3 автор изучает взаимодействие 5-алкоксикарбонил-4-ацил-1*H*-пиррол-2,3-дионов с мочевиной и фенилмочевиной, но не использует в качестве реагента коммерчески доступную метилмочевину.
4. В ряде разделов не обсуждается, каким образом характер заместителя в положении 4 5-алкоксикарбонил-4-ацил-1*H*-пиррол-2,3-дионов влияет на протекание реакций с различными реагентами.

Высказанные замечания не являются принципиальными, не затрагивают значимости и достоверности полученных результатов, а также обоснованности выводов.

Полученные результаты могут быть использованы в научных организациях, занимающихся химией гетероциклических соединений: Институте органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН (г. Москва), Московском государственном университете им. М.В. Ломоносова, Санкт-Петербургском государственном университете, Институте органической химии УНЦ РАН (г. УФА), Институте органического синтеза УрО РАН (г. Екатеринбург), Новосибирском институте органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, Институте физической органической химии Ростова-на-Дону.

Автореферат и опубликованные работы полностью соответствуют содержанию диссертации. В целом, по своей актуальности, объему, уровню, научной и практической значимости рецензируемая работа является научно-квалификационной и, безусловно, соответствует требованиям п. 9 "Положения о присуждении ученых степеней" от 24 сентября 2013 г. № 842, в редакции Постановления правительства РФ №335 от 21.04.2016, а Дубовцев Алексей Юрьевич заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 - органическая химия.

Официальный оппонент,

заведующий кафедрой общей и органической химии

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения

высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия»

Министерства здравоохранения Российской Федерации,

614990, г. Пермь, ул. Полевая, 2 тел. (342)-282-58-30, 8-(919)-46-34-308,


e-mail: geinvl48@mail.ru

доктор химических наук (02.00.03-органическая химия),

профессор

29.03.2017

Геин Владимир Леонидович

Подпись
заверяю:  **Геина В. Л.**
(нач. отдела кадров) 