

Директор ИНЭОС РАН
Член-корр. РАН А. А. Трифонов



«02» марта 2020 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

**Федерального государственного бюджетного учреждения науки
Института элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова
Российской академии наук (ИНЭОС РАН)**

Диссертационная работа «Общий препаративный метод синтеза и свойства *бис*-гетероциклических соединений, полученных на основе циклических полуамидов» выполнена в лаборатории гомолитических реакций элементоорганических соединений ИНЭОС РАН. В период подготовки Протопопова Полина Сергеевна обучалась в очной аспирантуре (2015-2019 гг.) Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук (ИНЭОС РАН) и работала в лаборатории гомолитических реакций элементоорганических соединений в должности инженера-исследователя (2015-2020 гг.)

В 2015 году Протопопова П.С. окончила Химический факультет Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова, кафедру органической химии по специальности «Химия». Удостоверение о сдаче кандидатских экзаменов выдано в 2019 г. Федеральным государственным бюджетным учреждением науки Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук.

Научный руководитель:

Кочетков Константин Александрович, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова Российской академии наук, лаборатория Гомолитических реакций элементоорганических соединений, доктор химических наук, заведующий лабораторией.

В ходе обсуждения были заданы следующие вопросы:

- доктор химических наук Снегур Л.В.: Каков механизм амидоалкилирования производных индола?
- кандидат химических наук Горунова О.Н.: «Какова конфигурация заместителей производного цианоуксусного эфира, содержащего фрагмент индолилпирролидина?»
- доктор химических наук Ю.А. Белоусов: «Как подтверждали *транс*-конфигурацию пирозолидинового кольца?»
- кандидат химических наук Фалеев Н.Г.: «Использовали ли какие-либо дополнительные методы активации (микроволновое излучение)?».

По итогам заседания коллоквиума принято следующее заключение:

Диссертационная работа Протопоповой Полины Сергеевны затрагивает актуальные проблемы в области органической химии. Разработан новый метод получения несимметричных гетероциклических соединений, содержащих в своем составе несколько гетероциклических фрагментов. Работа выполнена на высоком профессиональном уровне, интерпретация полученных результатов не вызывает возражения, автором работы четко и обоснованно сформулированы выводы, их достоверность не подлежит сомнениям.

Личный вклад автора состоит в непосредственном участии во всех этапах диссертационного исследования: от постановки задач и разработки методов синтеза до выполнения синтетической работы, анализа и публикации полученных результатов.

Научная новизна и практическая ценность работы заключается в следующем:

Показано, что амидоалкилирование является новым общим препаративным методом синтеза несимметричных азотистых, непосредственно связанных *бис*-гетероциклических соединений, включающих такие физиологически важные фрагменты гетероциклов как индолы, пиридины, аминопиразолы, пиразолоны, гидантоины и тиогидантоины. Разработан препаративный метод превращения функциональных производных пиразолидинов в соответствующие пиразолины-2 и индолилпирролидонов в индолилтиопирролидоны, оксипиразолидинов в полифункциональные производные пиразолидинов.

На основе доступных 3-нитрометилпиразолидинов найден и разработан метод получения соединений, в которых два различных гетероциклических ядра связаны между собой метиленовым мостиком. Получены производные 2-, 3-, 4- замещенных пиридинов, пирролидона и имидазола.

Найден препаративный метод хроматографического разделения 5-(2-гидрокси-2-фенилэтил)-3-метил-1-фенил-2-этилпиразолидина и 3-(2-гидрокси-2-фенилэтил)-5-метил-1-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразолов.

Предложены различные хроматографические методы выделения отдельных стереоизомеров на примере комплексных соединений 3-(2-гидрокси-2-фенилэтил)-5-метил-1-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразолов.

Выделены оптически активные изомеры 3-(2-гидрокси-2-фенилэтил)-5-метил-1-фенил-4,5-дигидро-1H-пиразола.

Исследовано взаимодействие 1-бензил-2-(индолил-3)-5-(метилтио)-3,4-дигидро-пирролидинийиодида с различными нуклеофильными агентами, и получены соответствующие, неизвестные ранее, производные нитрометана, малонитрила, нитроуксусного и циануксусного эфиров.

Практическая ценность работы заключается в том, что разработанные методы амидоалкилирования алифатических и гетероциклических соединений под действием полуамидальей (α -гидроксиллактамов) имеют

общий характер и позволяют получать многочисленные соединения, содержащие различные фармакофорные группы.

Установлено, что полученные бис-гетероциклические производные 3-/2-(2-оксоимидозолидинил-5)-индолов обладают противовоспалительной активностью в отношении клеток мышинной микроглии линии BV-2 (CVCL_0182) и относительно низкой токсичностью *in vitro*, что указывает на перспективность дальнейшей фармацевтической разработки данной группы соединений.

Найдены условия селективного и препаративного окисления 3- и 5-функциональных производных пиразолидинов, до соответствующих функциональных производных пиразолина-2, имеющих гидрофильный заместитель в боковой цепи.

Найден препаративный метод хроматографического разделения отдельных стереоизомеров производных пиразолидина, пиразолина-2 и их комплексных солей

Использование методов, представленных в настоящей работе, позволяет получать новые физиологические активные соединения для практического применения в медицине, сельском хозяйстве, а также органические красители, представляющие интерес в качестве компонентов лазеров, дисплеев, индикаторных устройств.

Основное содержание работы отражено в 11 публикациях, а именно: 2 – в научных журналах, рекомендованных ВАК, 8 – в тезисах сборников докладов научных конференций, 1 – патенте.

Диссертация «Общий препаративный метод синтеза и свойства бис-гетероциклических соединений, полученных на основе циклических полуамидов» Протопоповой Полины Сергеевны полностью соответствует требованиям «Положения о присуждении ученых степеней» ВАК Минобрнауки России, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 и приказом Минобрнауки России от 10 ноября 2017 года № 1093, предъявляемых к диссертационным

работам на соискание **ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03** – Органическая химия.

Заключение принято на расширенном заседании совместного коллоквиума лабораторий Гомолитических реакций элементоорганических соединений № 128, Тонкого органического синтеза № 109 с участием трех членов диссертационного совета от 28 февраля 2020 г.

На заседании присутствовало 11 человек:

д.х.н., г.н.с. Ю.А. Борисов (член совета), д.х.н., зав. лаб. К.А. Кочетков (член совета), д.х.н., в.н.с. Л.В. Снегур (член совета), д.х.н., зав. лаб. Ю.А. Белоусов, к.х.н., с.н.с. Т.Т. Васильева, к.х.н., с.н.с. А. Б. Урюпин., к.х.н., с.н.с. А.А. Амбарцумян, к.х.н., с.н.с. О.Н. Горунова, к.х.н., н.с. Н.А. Быстрова, к.х.н., с.н.с. Фалеев Н.Г., м.н.с. М. А. Цветикова.

Результаты голосования:

“за” ---- 11 чел., “против” --- 0 чел., “воздержалось” ---- 0 чел.

Председатель коллоквиума



д.х.н. Л.В. Снегур

Ученый секретарь коллоквиума

к.х.н. О.Н. Горунова.