

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертационную работу Салий Ивана Владимировича
«Ацилэтинилпирролы как платформа для синтеза гетероциклических ансамблей по реакциям с СН-кислотами», представленную на соискание
ученой степени кандидата химических наук по специальности

1.4.3 – органическая химия

Актуальность исследования. Создание новых органических соединений для нужд фармацевтики, промышленности, сельского хозяйства и других направлений экономики на протяжении многих лет остаётся актуальной задачей органического синтеза. Разработка новых методик синтеза и успешное применение и расширение существующих подходов позволяет решать эту задачу. Предпринятое автором исследование с целью создания гетероциклических ансамблей, содержащих пиррол, несомненно вписывается в это направление, поскольку сочетание в одной молекуле пиррольного фрагмента с другими гетероциклами может обеспечить появление практически важных свойств.

Научная новизна исследования. В ходе выполнения диссертационной работы И.В. Салий на основе реакции ацилэтинилпирролов с C-нуклеофилами (ацетонитрил, метиленоактивные эфиры и амиды, метиленоактивные нитрилы, диэтиламиномалонат) синтезировал широкие ряды новых гетероциклических ансамблей: пирролилпиридины, пирролилпироны, пирролиламинопироны, пирролилпиридоны, пирролилдицианоанилины, 1*H*,1'*H*-2,3'-бипирролы и 1*H*,2'*H*-2,3'-бипирролы. Разработаны эффективные методы синтеза пирролилвинилсульфонов и тозилпирролил-1,3-енинов из ацилэтинилпирролов и тозилметилизотиоцианида.

Практическая значимость полученных результатов продиктована не только незатухающей необходимостью синтеза новых соединений, представляющих интерес в различных областях народного хозяйства (в первую очередь, при создании лекарственных препаратов), но и расширением

фундаментальных знаний о закономерностях органических реакций для науки и образования.

Степень обоснованности и достоверности результатов. Полученные результаты основаны на использовании современных методик синтеза и подтверждены анализом органических веществ с применением ЯМР спектроскопии на ядрах ^1H , ^{13}C , ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии и элементного анализа.

Научные положения, выносимые на защиту, полностью отражают результаты исследования, полученные диссертантом. Выводы следуют из содержания работы и сформулированы достаточно точно.

Публикации, автореферат и апробация работы. Основные результаты работы изложены в 8 публикациях, в том числе в 5 статьях, которые опубликованы в журналах, рекомендованных ВАК РФ и входящих в международные системы цитирования Web of Science и Scopus (из них 3 статьи в журналах первого квартиля, Q1 по SJR).

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации.

Результаты работы были представлены на трёх международных конференциях

Основное содержание диссертации. Диссертация состоит из введения, трех глав, заключения, списка сокращений и условных обозначений и списка цитируемой литературы. Материал работы изложен на 236 страницах машинописного текста. Список литературы включает 290 наименований.

Во введении дается общая характеристика проблемы, обосновывается актуальность исследования, сформулированы цели и задачи, научная новизна и практическая значимость работы.

Глава 1 содержит обзор литературы по теме исследований. Разделенный на четыре части, он включает информацию о реакциях с образованием (1) аддуктов, (2) циклических продуктов, (3) циклических продуктов из алкинонов и метиленоактивных нитрилов. Представленный соискателем литературный обзор даёт достаточно полное представление о существующих

на сегодняшний день реакциях алкинонов и СН-кислот. Заканчивается глава заключением автора о существовании значительных пробелов в области синтеза пиррол-гетероциклических ансамблей.

Глава 2 посвящена обсуждению полученных в ходе работы результатов и содержит семь разделов.

Первый раздел содержит информацию о синтезе стартовых ацилэтинилпирролов по известной методике, однако подчеркивается, что некоторые соединения были получены впервые.

Второй раздел посвящён реакциям ацилэтинилпирролов с ацетонитрилом. В рамках этой главы обсуждены подход к синтезу пирролилпиридинов, оптимизация синтеза и механизм реакции. Показано участие обнаруженного в реакционной среде третичного ацетиленового спирта в качестве интермедиата на пути к целевому продукту.

Третий раздел включает реакции с малононитрилом. Из различных ацилэтинилпирролов были получены: β -аддукты малононитрила по тройной связи, аминопирролизины и основные продукты – пирролилдицианоанилины. Предложен механизм формирования дицианоанилинового фрагмента.

В четвертом разделе обсуждены реакции с малоновым эфиром, приводящие к пиррол-пироновым ансамблям, представлен механизм реакции. Продемонстрирована возможность вступать в данную реакцию не только малонового эфира, но и других метиленоактивных эфиров.

Пятый раздел содержит описание реакций с ацетамидами, ведущих к пиридоновым циклам. Предложен механизм реакции, показана возможность образования *N*-замещенных производных, продемонстрировано образование ентиолов в реакции с тиацетамидом.

Шестой раздел включает значительный пласт результатов, полученных в ходе изучения реакций с аминомалонатом. Продемонстрирован значительный синтетический потенциал данных реакций, в рамках этих взаимодействий образуются 2,3'-1*H*,1*H*-бипирролы, 2,3'-1*H*,2'*H*-бипирролы,

пирролиламинопироны различного строения. Для всех трёх классов органических соединений предложены механизмы образования.

Седьмой раздел посвящён реакциям с тозилметилизотиоцианидом, в результате которых формируются винилсульфоны и пирролиленины.

Глава 3 содержит детали эксперимента: методики синтеза и характеристики полученных соединений.

В заключении сформулированы основные выводы, представленные в семи пунктах.

Замечания по диссертационной работе:

1. Атом кислорода в структуре фурана неправильного цвета (стр. 20, схема 26). Он должен быть покрашен в синий, поскольку изначально принадлежал ацетиленовой компоненте.
2. Во второй строке схемы 55 (стр. 35) неверно перенесены структуры из первоисточника – второй и третий анионы должны находиться в кето-форме.
3. На схеме 61 (стр. 38) неправильно показана координационная связь с цинком – стрелки должны быть направлены на атом цинка, а не от него.
4. В таблице 2.1.1 указаны 50 синтезированных ацилэтинилпирролов, но при этом не указаны их выходы, вынесенные в главу 3. Для удобства читателя стоило бы указать их и непосредственно в таблице.
5. На стр. 61 сказано, что «часть представленных ацилэтинилпирролов синтезирована впервые», однако не указано, какие именно.
6. В примечаниях к таблице 2.2.1 (стр. 63) указано, что синтез проводился в атмосфере азота. Думаю, было бы лучше прописать это более явно в основном тексте.
7. Две резонансные структуры на схеме 2.2.4 (стр. 66) ошибочны (вторая с отрицательным зарядом на С3 пиррольного цикла и пятая с отрицательным зарядом на атоме кислорода).
8. На третьей структуре в схеме 2.2.7 (стр. 67) вместо координационной стрелки используется стрелка переноса электронов.

9. В ряде случаев по тексту диссертации ошибочно используется термин «конформация» вместо «конфигурация», например на странице 69: «Результатом ее оказалось образование β -аддукта по тройной связи **10a** в Z-конформации с выходом 72%».
10. В указанном выше предложении опечатка: выход составляет 12%, а не 72%.
11. На стр. 71 сказано, что «циклизация аддуктов **10** в пирролизины **11**, вероятно, происходит в результате присоединения NH протона пиррольного кольца к нитрильной группе». Однако данная формулировка, на мой взгляд, неверна, скорее под действием триэтиламина происходит депротонирование пиррола, а затем уже пирролид-ион атакует нитрильную группу.
12. На стр. 81 отмечено, что реакция ацетиленового кетона с цианоацетамидом упоминается только в одном патенте, и автор попытался провести реакцию ацилэтинилпирролов в схожих условиях, однако сами условия не приведены, при этом не всегда патент находится в свободном доступе, чтобы была возможность с ним ознакомиться.
13. На схеме 2.6.7 (стр. 95) отсутствует интермедиат **E**, хотя в тексте он обсуждается. По всей видимости, имелся в виду **F**. Кроме того, **F** и **G** стоило бы поменять местами, потому что изначально образуется карбанион при аминогруппе.
14. Не ясен механизм отщепления этилформиата от аниона **B** (схема 2.6.8, стр. 96), стоило это обсудить немного подробнее.

Вопросы по диссертации:

1. В тексте диссертации (стр. 64) сказано: «Контрольный опыт подтвердил, что [*третичный ацетиленовый спирт*] **6** является интермедиатом реакции: при его обработке литием в MeCN происходит параллельно циклоприсоединение второй молекулы MeCN и ретро-реакция Фаворского с образованием смеси пиридина **4a** и терминального ацетилена **5** в соотношении = 1:1 (схема 2.2.2.)». В связи с этим вопрос: если

- контрольный опыт приводит к соотношению **4a** и **5** как 1:1, то с чем связано значительное преобладание **4a** в основном опыте (табл. 2.2.1, строка 2)?
2. С чем автор связывает более низкую селективность реакции ацетонитрила с ацилэтинилпирролом в присутствии натрия по сравнению с литием?
 3. Подчеркивается (стр. 70), что продукт **10b** находится в енольной форме. С чем автор связывает стабилизацию енольной формы?
 4. В аддукте **10** (схема 2.3.5, стр. 72) имеется два электрофильных центра: нитрильная группа и карбонильный атом углерода. Можно ли выдвинуть предположение, почему пирролид-ионом атакуется именно углерод нитрильной группы с образованием аминопирролизина **11**?
 5. В результате реакции алкилирования пирролилпиридоны **16a** (схема 2.5.2, стр. 82) происходит метилирование пиррольного атома азота и атома кислорода, однако пиридоновый азот не метилируется. В связи с этим нельзя ли предположить, что **16a** существует преимущественно в виде изомерного гидроксипиридина?
 6. С чем автор связывает лучшие выходы при использовании карбоната цезия по сравнению с карбонатом калия в синтезе 2,3'-1*H*-бипиррола **23к** (стр. 88, табл. 2.6.1, опыты 4 и 15)?
 7. Согласно схеме 2.7.1.2 (стр. 102) сначала образуется *E*-карбанион, который затем переходит в *Z*. Автор предполагает такую изомеризацию, или возможно образование *Z*-карбаниона напрямую?

Соискателем выполнен большой объём экспериментальной работы и проведён тщательный анализ полученных данных. Результаты диссертации могут найти применение в работе научных организаций (ИрИХ и НИОХ СО РАН, ИОХ РАН) и университетов (ИГУ, МГУ, СПбГУ), а также других научно-исследовательских организаций. Безусловное **достоинство** представленной диссертационной работы – предложенные практически для каждой реакции механизмы, призванные дать глубинное понимание происходящих химических процессов. Несмотря на замечания и вопросы, отмеченные выше, диссертация оставила положительное впечатление.

Соответствие работы требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям. Диссертация представляет собой законченную научно-квалификационную работу, выполненную на высоком уровне, полученные результаты которой соответствуют специальности 1.4.3 – «органическая химия», а именно пунктам 1 (выделение и очистка новых соединений), 2 (открытие новых реакций органических соединений), 3 (развитие рациональных путей синтеза сложных молекул) паспорта специальности. Диссертация отвечает всем требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, и соответствует критериям пп. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», (в ред. Постановления Правительства РФ от 24.09.2013 № 842).

Заключение. Диссертационная работа Салий Ивана Владимировича «Ацилэтинилпирролы как платформа для синтеза гетероциклических ансамблей по реакциям с СН-кислотами» содержит решения важных и актуальных научных задач, удовлетворяет всем требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание степени кандидата химических наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени.

19.08.2022 г.

Официальный оппонент



/Бобков Александр Сергеевич/



кандидат химических наук (1.4.4 [02.00.04] – физическая химия),
доцент кафедры теоретической и прикладной органической химии и
полимеризационных процессов

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Иркутский государственный университет»

664003, РФ, г. Иркутск, ул. Карла Маркса, д. 1.

Тел.: +7(3952)521-211, e-mail: alex.bobkov@isu.ru