

О Т З Ы В

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 темы исследования. Разработка методов синтеза гетероциклических, в том числе полифункциональных и гибридных соединений, является важным направлением в органической химии. Во многом это обусловлено практической значимостью гетероциклических соединений: лекарственные препараты, новые материалы. В настоящей работе изучено взаимодействие ацилэтинилпирролов с рядом СН-кислот с целью получения гетероциклических соединений (гетероциклических ансамблей), установления закономерностей протекания таких реакций. Получено значительное количество новых гетероциклических соединений, представляющие, на мой взгляд, практический интерес. **Актуальность** проведенного Салием И.В. исследования не вызывает сомнения. Выполненная работа является продолжением систематических фундаментальных исследований по синтезу и изучению свойств ацетиленовых производных, проводимых в Иркутском институте химии СО РАН, в том числе, ацилэтинилпирролов, способ получения которых в реакции кросс-сочетания пирролов с электрофильными галогенацетиленами в среде твердых оксидов и солей металлов был разработан в Иркутском институте химии.

Общая структура и апробация работы. Диссертационная работа Салия И.В. изложена на 236 страницах и состоит из введения (4 стр.), литературного обзора с Заключением (Глава 1, 47 стр.), обсуждения полученных результатов (Глава 2, 56 стр.), экспериментальной части (Глава 3, 86 стр.), Выводов (2 стр.), списка сокращений (1 стр.) и списка цитируемой литературы, включающей 290 наименований зарубежных и отечественных авторов (36 стр.), в которой включены публикации соискателя. Результаты проведенной работы опубликованы в 5 статьях в журналах, индексируемых библиографическими данными Scopus и Web of Science (Tetrahedron Letters – 2 статьи, Synthesis – 1 статья и New Journal of Chemistry – 1 статья). Материалы диссертационной работы Салия И.В. прошли апробацию на трех конференциях (2019, 2020 и 2021 г.).

Литературный обзор. В обзоре представлены результаты по взаимодействию активированных ацетиленов с СН-кислотами и соответствуют теме проведенного исследования. В заключение соискателем отмечается, что «...материал свидетельствует о значительном интересе к реакциям активированных ацетиленов с СН-кислотами... В то же

время становится ясным, что практически отсутствуют производные, содержащие в качестве заместителя пиррольный цикл...». Приведенные в литературном обзоре работы в основном, охватывают последние два десятилетия. Кроме этого, большинство подразделов начинается с литературных данных по использованию рассматриваемых реагентов в синтезе или важности производных получаемых гетероциклов (например, пирронов, пиридонов, биспирролов и др.) как биологически активных соединений, так и как полупродуктов или интермедиатов в органической или медицинской химии.

Содержание работы и ее научная новизна. В главе 2 приведены результаты, полученные Салием И.В. и начинается эта глава с синтеза исходных ацилэтинилпирролов, часть которых синтезирована впервые.

Установлено, что ацилэтинилпирролы реагируют с ацетонитрилом в присутствии металлического лития с преимущественным образованием пирролилпиридинов. Оптимизация условий реакции позволила получать целевые соединения с количественными выходами. Показано, что образующийся в этой реакции третичный ацетиленовый спирт является промежуточным соединением и в условиях реакции превращается в целевое соединение. Эта реакция протекает для N-метил-, N-этил-, N-бензил-, N-винилпирролов, при этом N-незамещенные ацилэтинилпирролы в этих условиях не приводят к целевым соединениям. Найдено, что реакция ацилэтинилпирролов с малонитрилом протекает более сложно и ее результат зависит от условий реакции, строения исходных соединений и приводит либо к аддуктам малонитрила по тройной связи, либо к аминопирролизинам, либо к пирролилдигидроанилинам, причем последние соединения получены с хорошими выходами (75-88%). Ацилэтинилпирролы реагируют с малоновым эфиром с образованием пирролилпиронов. К соответствующим пирролилпиронам приводит реакция ацилэтинилпирролов с этилацетоацетатом и этилцианоацетатом. Изучение реакции ацилэтинилпирролов с цианоацетамидом позволило получить новый ряд пирролилпиридонов с нитрильной группой в положении 4 пиридинового цикла. Показано, что пирролилпиридоны образуются и при взаимодействии ацилэтинилпирролов с малондиамидом, при этом образуются пиридоны без предполагаемой амидной группы. Взаимодействие ацилэтинилпирролов с NH-, N-алкил-, N-винильными заместителями с аминамалонатом приводит к биспирролам, при этом ацилэтинилпирролы с N-бензильным заместителем образуют, наряду с биспирролами, пирролиламинопироны. Установлено, что реакция ацилвинилпирролов с тозилметилизоцианидом в системе $\text{Et}_3\text{N}/\text{MeCN}$ приводит к ацилвинилпирролам, в то время как в системе $t\text{-BuOK}/\text{THF}$ – к пирроленинам.

Результаты проведенных исследований по взаимодействию ацилэтинилпирролов с рядом СН-кислот и полученные при этом новые гетероциклические соединения имеют **научную новизну**.

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

Практическая значимость полученных результатов состоит в разработке новых методов синтеза гетероциклических соединений. Полученные в работе гетероциклические соединения, на мой взгляд, заслуживают проведения исследования на биологическую активность.

Принципиальных замечаний по существу работы по диссертационной работе Салия Ивана Владимировича нет. Есть вопросы и замечания, касающиеся преимущественно оформления работы. Некоторые опечатки настолько понятны, что на них можно не акцентировать внимание. Тем не менее:

1. Название соединений **29** (стр. 16) не соответствует структуре в схеме 16.
2. Одни и те же номера под разными структурами: соединение **33** (стр. 17 и стр. 19), соединение **184** (схема 89 и 91, стр. 52, 53).
3. Ошибка (опечатка) в структуре **97** (схема 52, стр. 34) и **130** (схема 65, стр. 39), а приведенная структура ацетилендикарбоксилата (схема 53, стр. 34) не соответствует приведенным заместителям.
4. Неточность в приведенной резонансной структуре с отрицательным зарядом на кислороде (схема 2.2.4, стр. 66).
5. Можно предположить, что метилирование пирролилпиридона **16a** (стр. 82) осуществляется не по карбонильному кислороду, а по гидроксильной группе таутомерной лактимной форме.
6. В схеме 2.6.8 (стр. 96) ошибочно приводится равновесие между резонансными структурами.
7. Названию соединения **4т** не соответствует приведенная ниже структура (стр. 127).
8. Найдено и Вычислено поменяли местами для соединения **16ж** (стр. 155).
9. Во многих случаях в брутто-формулах соединений, полученных с тозилметилзоцианидом, отсутствует сера, хотя с анализами все обстоит благополучно.
10. Ошибка в названии соединения **34** (стр. 197).
11. Замечания по оформлению списка литературы:

- А) что означает: С. по-по (ссылка 27, стр. 204.)?
- Б) Отсутствует название журналов в ссылках 89, 90, 104, 106, 112, 116, 118, 143, 144, 146, 167, 189.
- В) Желательно приводить ссылки на оригинальные статьи, а не на переводные (ссылки 82, 154).
- Г) Неполные данные для книги (ссылка 110, 281).
- Д) Название журналов есть, но нет страниц в ссылках 232, 237, 240, 289.
- Е) Возможно приведена ссылка на патент, но нет полных данных (см. ссылки 152, 191, 192).

Есть и вопросы. В работе часто упоминается о важности полученных соединений как потенциальных лекарственных веществах, однако в работе нет данных о биологической активности полученных соединений. Планируется ли проведение испытаний? Неплохо было бы обсудить возможность существования таутомерной формы для пиридона **16a**. На стр. 95 пишется, что этот результат «можно объяснить более сильным электроноакцепторным эффектом фурильных и тиенильных заместителей по сравнению с фенильной группой». Необходимо пояснение.

Все высказанные замечания и вопросы не затрагивают значимости и достоверности полученных результатов и не влияют на общую высокую оценку проделанной хорошей и объемной работы.

Заключение. Диссертационная работа Салия Ивана Владимировича «Ацилэтинилпирролы как платформа для синтеза гетероциклических ансамблей по реакциям с СН-кислотами» представляет собой законченную научно-квалификационную работу, в которой содержится решение новых методов синтеза ранее неизвестных гетероциклических соединений, что имеет большое значение для органической химии, для поиска биологически активных соединений и веществ для материалов и удовлетворяет критериям актуальности, научной новизне, практической значимости. Исследование проведено на хорошем экспериментальном и теоретическом уровне. Вероятность плагиата исключена. Достоверность результатов и сделанные на их основе выводы не вызывают сомнений. Диссертация соответствует специальности 1.4.3 – Органическая химия.

Полученные результаты могут быть использованы в 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 и в дру-

гих организациях, где проводятся исследования по синтезу и изучению свойств гетероциклических соединений.

Автореферат и опубликованные работы соответствуют содержанию диссертации. В целом, по своей актуальности, объему, уровню, научной и практической значимости рецензируемая работа является научно-квалификационной и, безусловно, соответствует требованиям "Положения о присуждении ученых степеней" (Постановление Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 г.), а ее автор - Салий Ивана Владимирович, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – органическая химия.

Доктор химических наук (02.00.03 – органическая химия),
доцент, главный научный сотрудник
лаборатории гетероциклических соединений

Тихонов Алексей Яковлевич



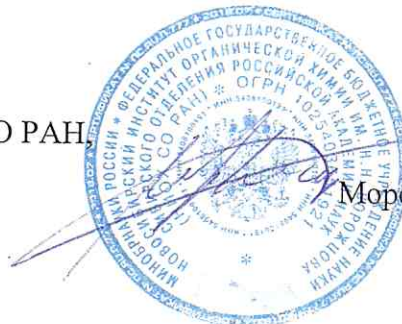
ФГБУН Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН
Новосибирск, 630090, пр. Академика Лаврентьева, 9,
тел.: 8(383) 330-88-67
e-mail: alyatikh@nioch.nsc.ru

16 августа 2022 г.

Подпись д.х.н. Тихонова А.Я. заверяю

Зам. директора по научной работе НИОХ СО РАН,

к.х.н.



Морозов Д.А.