

УТВЕРЖДАЮ:

Директор

Федерального государственного

бюджетного учреждения науки

Иркутского института химии

им. А.Е. Фаворского СО РАН



Иванов А.В.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного учреждения науки
Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского СО РАН
о диссертационной работе Салий Ивана Владимировича, представленной на
соискание учёной степени кандидата химических наук
по специальности 1.4.3. Органическая химия

Диссертационная работа "Ацилэтинилпирролы как платформа для синтеза гетероциклических ансамблей по реакциям с СН-кислотами" выполнена в лаборатории непредельных гетероатомных соединений ФГБУН Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского СО РАН.

В период подготовки диссертации соискатель Салий Иван Владимирович проходил обучение в аспирантуре в ФГБУН Иркутском институте химии им. А.Е. Фаворского СО РАН (01.09.2018 – 31.08.2022). В настоящее время работает в должности научного сотрудника лаборатории непредельных гетероциклических соединений ИрИХ СО РАН.

В 2018 г. окончил магистратуру химического факультета Иркутского государственного университета по направлению "Химия". Справка о сдаче кандидатских экзаменов выдана в 2022 г. ФГБУН Иркутским институтом химии им. А.Е. Фаворского СО РАН.

Научный руководитель – кандидат химических наук, Гоцко Максим Дмитриевич, старший научный сотрудник лаборатории непредельных гетероциклических соединений ФГБУН Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского СО РАН.

ВЫПИСКА

из протокола № 184 от 28 июня 2022 г. заседания специализированной секции "Органическая химия и химия высокомолекулярных соединений" Учёного совета ФГБУН Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского СО РАН.

ПРИСУТСТВОВАЛИ: 35 членов (из 39-ти, в т. ч. д.х.н. – 12, к.х.н. – 23) специализированной секции "Органическая химия и химия высокомолекулярных соединений" Учёного совета ФГБУН Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского СО РАН.

СЛУШАЛИ: доклад по диссертационной работе Салий Ивана Владимировича "Ацилэтинилпирролы как платформа для синтеза гетероциклических ансамблей по реакциям с СН-кислотами".

В ОБСУЖДЕНИИ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ ПРИНЯЛИ УЧАСТИЕ:
д.х.н., профессор Шаинян Б.А.; д.х.н., доцент Розенцвейг И.Б.; д.х.н. Беляева К.В.;
к.х.н. Кондрашов Е.В.; к.х.н. Бидусенко И.А.

РЕЦЕНЗЕНТЫ: к.х.н., с.н.с Бидусенко И.А. (ФГБУН Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН, лаборатория непредельных гетероатомных соединений) и к.х.н., с.н.с. Романов А.Р. (ФГБУН Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН, лаборатория галогенорганических соединений).

Рецензии положительные.

В процессе обсуждения диссертационной работы были заданы следующие ВОПРОСЫ:

д.х.н. Беляева К.В.: Проводились ли опыты с использованием основных систем с меньшим содержанием воды для подавления гидролиза аддукта тиоцианоацетамида к ацетилену и для предотвращения отщепления амидной группы малонодиамида?

Какова устойчивость используемых вами СН-кислот (малоновый эфир, цианацетамид, малонодиамид, аминомалонат, малононитрил, тозилметилизоцианид) в реакциях с ацилэтинилпирролами в основных условиях? Как происходит формирование аниона ацетонитрила и продуктов дальнейшего его превращения?

д.х.н., доцент Розенцвейг И.Б.: Как была доказана структура образующихся винилсульфонов? Почему происходит присоединение тозильной группы к ацилэтинилпирролам в виде сульфонильной группы, а не сульфонатной в реакции ацилэтинилпирролов с тозилметилизоцианидом?

д.х.н., профессор Шаинян Б.А.: Как влияет рKa СН-кислоты на скорость протекания представленных реакций?

к.х.н. Кондрашов Е.В.: В реакции алкилирования пирролипиридона какой атом азота обладает большей нуклеофильностью: пиридиновый или пиррольный?

к.х.н. Бидусенко И.А.: Образующийся гидроксиметилизоцианид может вступать в реакцию с триэтиламином и останавливать реакцию, почему этого не происходит? Почему заместители в 5 положении пиррольного кольца ацилэтинилпирролов направляют реакцию с малононитрилом в сторону образования дицианоанилинов?

В процессе обсуждения диссертационной работы были высказаны следующие ЗАМЕЧАНИЯ:

д.х.н., профессор Шаинян Б.А.: Не следует описывать структуру аниона тозила с отрицательным зарядом на атоме серы.

к.х.н. Кондрашов Е.В.: Представленные на слайде структуры, полученные согласно литературным данным, по реакциям пропиналей с тозилметилизоцианидом являются оксазолами, а не изоксазолами.

к.х.н. Бидусенко И.А.: Классификация разделов литературного обзора выбрана в соответствии с названием продуктов образующихся в ходе взаимодействия соответствующих СН кислот и активированных ацетиленов, классификация разделов по механизмам реакций была бы более логичной.

к.х.н. Романов А.Р.: В разделе обсуждения результатов наблюдается избыточное количество ссылок на литературные данные.

По итогам обсуждения диссертации "Ацилэтинилпирролы как платформа для синтеза гетероциклических ансамблей по реакциям с СН-кислотами" принято следующее ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

Актуальность работы. Дизайн новых гетероциклических ансамблей, содержащих в своей структуре фрагменты, обладающие практически полезными свойствами, является одним из ключевых направлений в современной органической химии. Такие соединения могут с успехом применяться в синтезе лекарственных препаратов, в создании современных материалов для передовых технологий, а также для развития органического синтеза. Учитывая высокое биологическое значение пирролов, входящих в состав многих жизненно важных соединений, таких как хлорофилл, гемоглобин, витамин В₁₂, алкалоиды и т. п., синтез их ансамблей с различными гетероциклическими соединениями представляет особый интерес. Сочетание в одной молекуле пиррольного ядра с другими гетероциклическими системами может обеспечить новые практические полезные свойства, в частности, высокую фармакологическую активность.

Однако, несмотря на очевидную перспективность таких соединений, до сих пор не существует достаточно общей и простой методологии их получения с одновременным управляемым введением в них наиболее важных фармакологических заместителей.

В связи с этим создание новых подходов к синтезу гетероциклических ансамблей на основе пиррола является важной задачей органической химии. В этом отношении особое внимание привлекают методы, основанные на использовании реакций гетероциклизации ацилэтинилпирролов. Последние, благодаря открытию способа их получения кросс-сочетанием пирролов с электрофильными галогенацетиленами в среде твердых оксидов и солей металлов [B.A. Trofimov, Z.V. Stepanova, L.N. Sobenina, A.I. Mikhaleva, I.A. Ushakov, *Tetrahedron Lett.*, 2004 г., 45, 34, 6513–6516], стали легко доступными и уже широко использовались для синтеза пиррол-гетероциклических ансамблей на основе их реакции с N-нуклеофилами. Реакции ацилэтинилпирролов с другими нуклеофилами, в частности с C-нуклеофилами, оставались до настоящего времени неизученными.

Исследования проводились в соответствии с планом НИР ИрИХ СО РАН по темам: «Развитие методологии органического и элементоорганического синтеза на базе новых атом-экономных, энергосберегающих и экологичных реакций ацетилена и его производных (продуктов газо-, нефте- и углепереработки) с использованием суперосновных реагентов и катализаторов для дизайна прекурсоров лекарственных средств, высокотехнологичных материалов и инновационных продуктов малотоннажной химии» (Регистрационный номер: № АААА-А16-116112510005-7) и «Концептуально новые энерго- и ресурсосберегающие, атом-экономные и экобезопасные методы органического синтеза и фундаментальные химические реакции на основе ацетилена и других продуктов газо-, нефте- и углепереработки в интересах фармацевтики, медицинской химии, высоких технологий и оригинальных импортозамещающих малотоннажных производств» (Регистрационный номер: № 121021000199-6). Настоящая диссертационная работа выполнена также при государственной поддержке гранта Российского фонда фундаментальных

исследований (№ 19-53-53008, 20-33-90187 «Аспиранты») и Российского научного фонда (№ 19-73-10063).

• Цель работы – разработка эффективных методов синтеза гетероциклических ансамблей на основе реакций ацилэтинилпирролов с СН-кислотами. Для достижения поставленной цели предполагалось решить следующие задачи:

- На основе реакции ацилэтинилпирролов с ацетонитрилом разработать эффективный подход к пирролил-пиридинам, установить влияние условий реакции на выход и соотношение целевых, побочных и промежуточных продуктов.
- Реализовать реакции ацилэтинилпирролов с метиленоактивными эфирами и амидами и на их основе разработать эффективные подходы к пирролил-пиронам, пирролил-пиридонам и дипирролам.
- Исследовать реакцию ацилэтинилпирролов с малононитрилом и установить влияние ее условий и строения исходных реагентов на природу образующихся гетероциклов.
- Изучить хемоселективность реакции ацилэтинилпирролов с тозилметилизоцианидом и найти условия селективного синтеза ее продуктов.

Научная новизна и практическая значимость работы. Разработан общий метод получения гетероциклических ансамблей реакциями ацилэтинилпирролов с СН-кислотами, такими, как ацетонитрил, метиленоактивные эфиры и амиды, метиленоактивные нитрилы, диэтиламиномалонат.

На основе циклизации ацилэтинилпирролов с ацетонитрилом под действием^{*} металлического лития создан эффективный метод синтеза пирролилпиридинов. Выделены и охарактеризованы интермедиаты этой реакции – третичные ацетиленовые спирты, которые далее в системе Li/MeCN превращены в целевые ансамбли.

Выявлены закономерности и особенности реакции ацилэтинилпирролов с малононитрилом в системе KOH/MeCN, приводящей в зависимости от ее условий и строения исходных реагентов либо к аддуктам малононитрила по тройной связи ацилэтинилпирролов, либо продуктам их внутримолекулярной циклизации с участием NH-функции пиррольного кольца и нитрильной группы – аминопирролизинам, либо к пирролил-дицианоанилином.

Показано, что реакция ацилэтинилпирролов с аминомалонатом в системе Cs₂CO₃/MeCN приводит либо к 2,3'-1H,1'H-бипирролам, либо к 2,3'-1H,2'H-бипирролам и пирролиаминопиронам. Экспериментально показано определяющее влияние заместителя у атома азота в пиррольном кольце на направление реакции.

Открыты неожиданные реакции ацилэтинилпирролов с тозилметилизоцианидом, приводящие, в зависимости от их условий, либо к 2-(2-ацил-1-тозилвинил)пирролам, либо к тозилпирролил-1,3-енинам.

В результате проведенных исследований получен широкий ряд новых гетероциклических ансамблей – пирролилпиридинов, пирролилпиронов, пирролиламинопиронов, пирролилпиридонов, пирролилдицианоанилинов, 1H,1'H-

2,3'-бипирролов и 1 H ,2' H -2,3'-бипирролов. Разработаны эффективные методы синтеза пирролилвинилсульфонов и тозилпирролил-1,3-енинов.

Достоверность и надежность полученных результатов основана на использовании современных методик синтеза и анализа органических веществ с применением ЯМР спектроскопии на ядрах ^1H , ^{13}C , ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии и элементного анализа.

Личный вклад автора. Все изложенные в диссертации результаты получены лично автором или при его непосредственном участии. Соискатель самостоятельно планировал, выполнял эксперименты, участвовал в интерпретации экспериментальных данных, в подготовке и написании публикаций.

Апробация работы и публикации. Результаты работы были представлены на трех конференциях: XX Международная научно-практическая конференция им. профессора Л.П. Кулёва студентов и молодых ученых «Химия и химическая технология в XXI веке», г. Томск, 2019 (заочное участие); Школа-конференция молодых ученых с международным участием «VI Научные чтения, посвященные памяти академика А.Е. Фаворского», г. Иркутск, 2020 (устный доклад); XXII Международная научно-практическая конференция имени профессора Л.П. Кулёва студентов и молодых ученых «Химия и химическая технология в XXI веке», г. Томск, 2021 (устный доклад). По материалам диссертационной работы опубликовано 5 статей (одна из них опубликована онлайн) и тезисы 3-х докладов.

Материалы диссертационной работы достаточно полно изложены в работах, опубликованных соискателем.

Автореферат диссертационной работы соответствует её содержанию.

Диссертационная работа отвечает требованиям пункта 14 "Положения о присуждении учёных степеней", утверждённого постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г., и не содержит заимствованных материалов и результатов без ссылок на авторов и источник заимствования.

Диссертационная работа Салий И.В., представленная на соискание учёной степени кандидата химических наук, **соответствует специальности 1.4.3. Органическая химия (химические науки)**. Она является научно-квалификационной работой, в которой разработаны подходы для создания различных гетероциклических ансамблей на основе реакции ацилэтинилпирролов с СН-кислотами. Данная работа вносит значительный вклад в химию гетероциклических соединений и активированных алкинов.

Диссертационная работа "Ацилэтинилпирролы как платформа для синтеза гетероциклических ансамблей по реакциям с СН-кислотами" Салий Ивана Владимировича рекомендуется к защите на соискание учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия в диссертационном совете 24.1.165.01 (Д 003.052.01) при ФГБУН Иркутском институте химии им. А.Е. Фаворского СО РАН.

Заключение принято на заседании специализированной секции "Органическая химия и химия высокомолекулярных соединений" Учёного совета ФГБУН Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского СО РАН.

Результаты голосования: "за" – 35, "против" – нет, "воздержалось" – нет (протокол № 184 от 28 июня 2022 г.).

Заместитель председателя специализированной секции
"Органическая химия и химия высокомолекулярных соединений"
Учёного совета Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского
СО РАН д.х.н., главный научный сотрудник лаборатории
непредельных гетероатомных соединений
ФГБУН ИрИХ СО РАН

Беляева К.В.

Секретарь специализированной секции
"Органическая химия и химия высокомолекулярных соединений"
к.х.н., старший научный сотрудник лаборатории
непредельных гетероатомных соединений
ФГБУН ИрИХ СО РАН

Никитина Л.П.