

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу Устименко Юлии Павловны **«Синтез хиральных пинопиридинов, получаемых из оксима пинокарвона»**, представленную на соискание учёной степени кандидата химических наук по специальности «1.4.3 – Органическая химия».

Представленная работа по тематической направленности и полученным результатам является практическим вкладом в дальнейшее развитие научных исследований в области создания новых подходов к синтезу гетероароматических конденсированных систем, аннелированных с алициклическими углеродными остовами природных соединений. Прежде всего, настоящее исследование акцентировано на разработке удобных методов органического синтеза азотсодержащих нопинан-аннелированных пиразолопиридинов, пиридинов и диазафлуоренов, а также химической функционализации их основного предшественника через металл-катализируемую активацию $C(sp^2)-H$ связи. В работе особо отмечается, что целевые *«соединения представляют интерес в качестве биологически активных веществ, лигандов для энантиоселективного металлокомплексного катализа, компонентов хиральных люминесцентных материалов, реагентов для расщепления рацематов и хироспецифического анализа»*, и с таким обоснованием сложно не согласиться.

Главным карбоциклическим углеродным остовом, который планировалось встраивать в молекулы целевых гетероциклических продуктов, являлся скелет пинана – природного монотерпенового C_{10} -соединения, изначально имевшего не менее двух собственных центров асимметрии, наличие которых, как правило, детерминирует конфигурацию всех новообразующихся элементов симметрии в молекулах многочисленных полезных продуктов, полученных на его основе. Такой *«детерминизм»* способен обеспечить успешный синтез хиральных комбинированных соединений, в молекулах которых одновременно присутствуют и азагетероароматический остов, и пинановый углеродный скелет, но при условии, если реализация выбранной стратегии синтеза не влечёт исчезновения элементов симметрии (асимметрических центров) или потери исходной оптической чистоты в результате рацемизации. В качестве основного *«пинанового»* предшественника целевых соединений соискатель намеревался использовать оксим пинокарвона, легко получаемый из природного монотерпена α -пинена в две стадии. Особенность данного предшественника заключается не только в возможности сохранения оптической чистоты и/или в использовании хиральности исходного α -пинена, но и в неплохой изученности его химических превращений. Известно, что реакционная способность оксима пинокарвона преимущественно определяется наличием в его молекуле сопряжённого азадиенового фрагмента α,β -ненасыщенных оксимов. Вместе с тем, литературных примеров вовлечения оксима пинокарвона в реакции гетероциклизации по этому азадиеновому фрагменту, но протекающих с сохранением пинанового остова, очень мало, что *априори* не могло не поставить под сомнение выполнимость всего научного замысла соискателя. Таким образом, принимая во внимание ограниченность ныне существующих стратегий органического синтеза по построению не столько пинан-аннелированных, сколько в целом карбоцикл-аннелированных азагетероароматических соединений, а также признавая определённую

научную смелость соискателя, следует однозначно признать **цель настоящей диссертационной работы**, сформулированную как «разработка методов синтеза новых хиральных пинопиридинов из оксима пинокарбона...» является **актуальной и обоснованной**.

Конкретизируя поставленную цель, соискатель сформулировал **пять** практических **задач**, успешное решение которых должно было обеспечить ему выполнение запланированных исследований. По моему мнению, упомянутые задачи следует считать составными частями трёх поднаправлений предложенного исследования: 1) реакция конденсации с 5-аминопиразолами для синтеза пиразоло[3,4-*b*]пиридинов; 2) реакция формального циклоприсоединения с ацетиленами и алкенами для синтеза пинопиридинов; 3) функционализация нопинан-аннелированного диазафлуоренона. Считаю, что все основные достижения и практические результаты соискателя были получены именно в рамках этих трёх поднаправлений исследования. Отмечаю, что содержательная часть диссертационной работы **полностью соответствует** заявленной **цели исследования** и сформулированным **задачам**, по каждой из которых в научном отношении соискателю удалось успешно продвинуться и получить научно-значимые результаты.

Диссертационная работа Устименко Ю.П. изложена на 121 странице и имеет стандартную для «химических» диссертаций структуру. Список цитируемой литературы включает 105 наименований, из которых 58 литературных первоисточников (1998–2018 гг.) положены в основу Литературного обзора. В полном Списке цитируемой литературы ¼-ая часть (23 работы, не считая работ соискателя) была опубликована за последние 5 лет. Кроме того, материал диссертации исчерпывающе проиллюстрирован и подтверждён семнадцатью Рисунками, шестидесятью семью Схемами превращений, восемнадцатью Таблицами и двумя Приложениями в конце работы.

Литературный обзор посвящён а) методам синтеза пиразоло[3,4-*b*]пиридинов из 5-аминопиразолов, б) методам активации $C(sp^2)-H$ связи для промотирования межмолекулярных реакций циклоприсоединения с образованием двух новых связей — $C(sp^2)-C(sp^2)$ и $N(sp^2)-C(sp^2)$ и в) некоторым нуклеофильным реакциям 4,5-диазафлуоренонов по $C=O$ группе. Указанные составные части Литературного обзора непосредственно связаны с экспериментальной работой соискателя, дополнительно очерчивая новизну исследований, выполненных автором. Хотелось бы обратить внимание на тот факт, что рассмотренные здесь примеры опубликованных ранее методологий синтеза азаетероциклических соединений не являются универсальными и имеют совершенно определённые ограничения как по структурам исходных субстратов, в них вовлекаемых, так и по реакционным условиям, при которых эти стратегии удаётся успешно реализовать. Именно поэтому совершенно закономерным является желание соискателя уделить пристальное внимание совершенствованию и дальнейшему развитию ранее предложенных подходов, а также разработке новых стратегий синтеза пиразолопиридинов и пинопиридинов.

В целом, следует отметить адекватный научный стиль написания Литературного обзора и всей диссертационной работы, нормальный и понятный литературный язык, грамотную логику изложения и систему построения доказательств. Минимум опечаток и пунктуационных неточностей характеризует грамотность соискателя и усиливает хорошее восприятие текста диссертации.

Если говорить о субъективном восприятии научных данных и практических результатов соискателя, то наиболее значимые и оригинальные из них, по моему мнению, были получены при изучении реакций оксима пинокарвона (и его *O*-замещённых производных) с ацетиленами и алкенами. Эти исследования включают интересные результаты по каталитической C–N активации исходного оксима, обеспечившей последующее успешное циклоприсоединение по азадиеновому фрагменту. Это моё собственное заключение-оценка, сформировавшаяся вопреки низкому (как правило!) препаративному выходу целевых соединений в этих превращениях и неизбежной проблеме региоселективности, возникающей для подобных субстратов и реакций. Кроме того, не могу не отметить настойчивые попытки соискателя осуществить реакцию Мизороки–Хека без скелетной перегруппировки пинанового остова исходного оксима пинокарвона. Мне представляется важным – для последующего «синтеза хиральных пинопиридинов» (это часть названия диссертационной работы!) и выхода на новые продукты с необычными свойствами – в будущем подобрать подходящую каталитическую систему, чтобы добиться «нормального» арилирования исходного оксима как интересный и крайне полезный вариант его одностадийной функционализации.

При проведении научного исследования в рамках данной работы соискателем были применены и задействованы современные методы органического синтеза, такие как каталитические реакции конденсации и циклоконденсации, металл-катализируемые реакции C–N активации (включая реакцию Мизороки–Хека), нуклеофильные и электрофильные реакции замещения/присоединения и др. Техническое исполнение замыслов потребовало применения исследовательского микроволнового реактора и полупрепаративного ВЭЖ-хроматографа. Для идентификации и установления структуры продуктов, для определения относительной и абсолютной конфигурации молекул, а также чистоты выделенных соединений применялись необходимые физико-химические и спектральные методы исследований: ЯМР-спектроскопия на ядрах ^1H , ^{13}C и ^{19}F , дифференциальная сканирующая калориметрия, ИК- и УФ-спектроскопия, масс-спектрометрия высокого разрешения, инструментальный элементный анализ, поляриметрия, флуоресцентная спектрофотометрия, рентгеноструктурный и рентгенофазовый анализ. Для генерации предполагаемого механизма химических превращений активно были задействованы квантово-химические расчёты, в которых молекулярное моделирование было выполнено методом функционала плотности. Высококвалифицированное применение перечисленных методов обеспечило соискателю получение исчерпывающего набора доказательств строения синтезированных соединений, не оставляя никаких сомнений в достоверности полученных экспериментальных данных.

Считаю, что в ходе выполнения запланированных исследований соискатель получил обширный экспериментальный материал, который по своей **новизне**, **объёму** и научному **качеству** является **достаточным** для диссертационной работы. Основные результаты, полученные автором, были опубликованы в 4 статьях рецензируемых журналов из рекомендованного списка ВАК, а также прошли апробацию в виде 8 устных докладов на отечественных конференциях. Отмечаю также, что представленная диссертация как научно-квалификационная работа является **логически завершённой** и воспринимается как самостоятельное научное исследование. После ознакомления с полученными результатами и их детальным обсуждением в тексте, любой грамотный и заинтересованный исследователь

может предложить, как минимум, несколько возможностей для дальнейшего развития данной работы и данной тематики, что безусловно говорит о высоком научном потенциале результатов проведенного исследования. **Выводы** отражают все основные и существенные результаты, полученные соискателем и аргументированные в достаточной степени по ходу изложения.

Автореферат, несмотря на регламентированную ограниченность своего объема, адекватно отражает главные результаты соискателя и содержание основной работы. При этом не искажена суть проведенных исследований. Текстовый материал автореферата позволяет прийти к тем же выводам, что были представлены в основной диссертационной работе.

После внимательного ознакомления с текстом диссертационной работы появился ряд уточняющих вопросов и замечаний, на которые хотелось бы указать соискателю или выяснить его мнение, либо получить дополнительные пояснения:

Основные замечания по Литературному обзору.

1) Стр. 13, **Глава 1**. Представленный Литературный обзор не имеет адекватного Введения, которое бы объясняло непосвященному читателю, чем важны рассмотренные здесь типы реакций и азаетероциклические продукты, полученные в них. Во **Введении** в диссертационную работу (стр. 6–12) актуальность и важность последних также не раскрыта в должной степени, поэтому этот недостаток важной информации приходится частично восполнять или по мере ознакомления с сутью экспериментальной работы, или просто домысливать, опираясь на собственный опыт научных исследований.

2) Стр. 32, **Схема 30** и комментарии к ней. Говорится о «ключевой роли основания» в представленном каталитическом процессе. Однако если обратиться к самой **Схеме 30**, то в явном виде роль основания на ней совсем не отражена.

3) Стр. 47, **раздел 1.3**. Ввиду отсутствия в представленном Литературном обзоре раздела с вводной информацией (Введения), включающей необходимое обоснование или объяснение принципа его компоновки (т.е. о частях, составляющих Литобзор), то **раздел 1.3** смотрится здесь «инородным», тематически не связанным с основной темой Литобзора.

Основные замечания и вопросы по главе «Обсуждение результатов».

4) Стр. 53–54, **раздел 2.1.1**. Говоря про быструю деструкцию оксима пинокарвона при 170–210°C в условиях микроволнового облучения, ничего не сказано о химической природе продуктов разложения. Какая имеется структурная информация по этой части?

5) Стр. 58–59, последнее предложение на стр. 58. Высказанное здесь обобщение о возможности или невозможности рацемизации оксима пинокарвона сформулировано не совсем корректно. Во-первых, рассмотренный результат касается только конкретных реакционных условий – микроволновое облучение, 180°C, 1 час, применение носителя SiO₂. Даже небольшое изменение какого-то из этих условий может изменить всю ситуацию с оптической чистотой продуктов. Во-вторых, заключительная фраза о «*рацемизации ... на этапе синтеза оксима пинокарвона*» звучит несколько голословно и предполагает, как

минимум, подкрепление или соответствующими экспериментальными данными, или рассмотрение предполагаемого механизма рацемизации α -пинена и/или оксима пинокарвона на стадии нитрозохлорирования–дегидрохлорирования, чего не было сделано в работе.

6) Стр. 77, **Схема 65** и комментарии к ней. а) « $Pd(OAc)_2$ восстанавливается до Pd^0 в среде $EtOH/вода$ »: что является реальным восстановителем в данных условиях? До каких продуктов он сам окисляется, и были ли зафиксированы эти продукты? Т.е. вопрос сводится к следующему: как доказано, что в предложенных реакционных условиях происходит восстановление $Pd^{2+} \rightarrow Pd^0$? б) Почему, по мнению соискателя, одна из молекул оксима обязательно должна оставаться неизомеризованной (т.е. не подвергается наблюдаемой скелетной перегруппировке) в комплексах **III–VI**? в) Какие конкретно экспериментальные данные свидетельствуют о внедрении палладия по связи C_1-C_7 пинанового остова? Последнее замечание касается, в том числе, пункта 5 **Выводов**: если экспериментальных подтверждений образования указанной связи нет, то соответствующее упоминание из Выводов должно быть удалено.

Замечание по главе «Экспериментальная часть».

7) Не совсем понятна избирательность, проявленная соискателем в указании полос поглощения в ИК-спектрах для некоторых новых продуктов. Так, для соединений **133a-e** приведена всего одна полоса, характеристичная для связи $C_{Ar}-H$, в то время как для подавляющего большинства остальных продуктов приведён набор полос поглощения.

8) Для двух соединений (**135.1** и **135.2**) наблюдается низкая сходимость результатов CHN-анализа – рассчитанного и найденного хим.состава.

Кроме указанных замечаний и вопросов, хотелось бы надеяться, что химические номенклатурные названия индивидуальных соединений будут применяться в тексте без досадных ошибок (1,4-дизаабицикло[2.2.2]октан, 1,8-дизаабицикло[5.4.0]ундецен, дизаафлуоренон, спиро-дипинодизаафлуорен).

Высказанные замечания и вопросы не снижают мою общую высокую оценку представленного научного исследования. На основании проведённого анализа и рассмотрения по существу полученных соискателем результатов считаю, что работа Ю.П. Устименко является заметным вкладом в решение актуальной научно-практической задачи – создание новых синтетических методов построения конденсированных азагетероциклических соединений, в которых ароматическое ядро пиридина аннелировано с алициклическими углеродными фрагментами. Выполненное исследование **соответствует требованиям пункта 9 Положения № 842** о порядке присуждения учёных степеней от 24 сентября 2013 года (с учётом Постановления Правительства РФ № 335 «О внесении изменений в Положение о присуждении учёных степеней» от 21.04.2016). Представленная работа соответствует паспорту специальности 1.4.3 – Органическая химия (прежний код специальности – 02.00.03) в области исследований: п.1 – Выделение и очистка новых соединений; п.2 – Открытие новых реакций органических соединений и методов их исследования; п.3 – Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул.

По актуальности избранной темы, степени обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, их достоверности, новизне и практической значимости диссертационная работа **соответствует всем требованиям ВАК** о порядке присуждения учёных степеней, а её автор, Юлия Павловна Устименко, **заслуживает присуждения** учёной степени кандидата химических наук по специальности «1.4.3 – Органическая химия».

Официальный оппонент:
старший научный сотрудник Отдела
физико-химических методов исследования/
НТК исследования процессов в средах
повышенной плотности Федерального
исследовательского центра «Институт
катализа им. Г.К. Борескова Сибирского
отделения Российской академии наук»
(ИК СО РАН), к.х.н. (02.00.03 –
Органическая химия), доцент

/А.М. Чибирьев/

630090, г. Новосибирск, пр-кт акад. Лаврентьева, д.5,
раб.тел.: 8(383)326-97-30; chibirv@catalysis.ru

17 ноября 2021 года

«Подпись с.н.с. Чибирева А.М. заверяю»

Учёный секретарь ИК СО РАН, к.х.н.



/Казаков М.О./