

ОТЗЫВ
ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА
на диссертацию Устименко Юлии Павловны

«Синтез хиральных пинопиридинов, получаемых из оксима пинокарвона»,
представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по
специальности 1.4.3. – *органическая химия*

Актуальность темы исследования. Пиридиновое ядро является широко распространенным структурным фрагментом в катализе, супрамолекулярной науке и медицинской химии. Поиск эффективных путей к пиридин-содержащим нерацемическим структурам является ключом к разработке новых катализаторов для широкого круга важных энантиоселективных превращений. Металлокомплексы хиральных пиридиновых лигандов на основе amino- и imino- производных стали большой и важной темой в широком диапазоне асимметричных каталитических процессов, таких как присоединение цинкорганических реагентов к альдегидам, реакция Генри, аллильное замещение, гидрирование с переносом водорода, дигидроксилирование, эпоксилирование и др. Природные монотерпеновые углеводороды пинанового типа являются одними из наиболее доступных первичных источников хиральности для энантиоселективных синтезов, поэтому производные пинанового ряда представляют особый интерес для конструирования хиральных вспомогательных веществ, особенно для синтеза лигандов, используемых в хиральных комплексах переходных металлов. Хиральные лиганды, молекулы которых содержат как пиридиновый фрагмент, так и пинановый углеродный каркас, являются перспективными хиральными вспомогательными веществами.

В соответствии с вышеприведенным, диссертационная работа, выполненная Устименко Ю.П., является актуальной, поскольку как раз посвящена разработке методов синтеза новых хиральных пинопиридинов:

- из оксима пинокарвона и 1-арил-5-аминопиразолов к новым хиральным пиразоло[3,4-*b*]пиридинам.
- из оксима пинокарвона и симметричных и несимметричных алкинов и алкенов к нопинан-аннелированным пиридинам
- из *O*-метилового эфира оксима пинокарвона и арилиодида к (*E*)-оксима 2-арил-4,4,5-триметилциклогекса-2,5-диен-1-она.
- из хиральных диазафлуоренонов и фенолов и нафтолов к хиральным дипинодиазафлуоренам.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа Устименко Ю.П. изложена на 121 странице машинописного текста, содержит 67 схем, 17 рисунков, 18 таблиц, выводов, списка литературы (105 литературных источника) и двух приложений. Названия всех основных разделов, в которых приводятся литературные данные и обсуждаются результаты собственных исследований соискателя, в полной мере соответствуют своему содержанию.

Литературный обзор, изложенный в Главе 1, в основном, посвящен методам синтеза пиразоло[3,4-*b*]пиридинов. Автором рассматриваются реакции – как однокомпонентные, так и двух- и трехкомпонентные, ведущие к пиразоло[3,4-*b*]пиридинам. Важным является обзор литературы, посвящённой анализу нового подхода к синтезу пиридинов – использование металл-катализируемых реакций С-Н активации α,β -непредельных и ароматических оксимов. В завершении автором приводятся сведения о реакции 4,5-диазафлуоренона с электронодонорными ароматическими соединениями. Важным является то, что диссертант делает заключительные выводы по результатам литературного обзора, которые в дальнейшем определяет стратегию научных исследований.

Научная новизна. Одним из основных пунктов научной новизны является разработка общего метода синтеза пиразоло[3,4-*b*]пиридинов. Важным является то, что в качестве строительного блока автором выбран легко доступный оксим пинокарвона, который в реакции конденсации с 1-арил-1*H*-пиразоло-5-аминами при катализе солями железа (III) и микроволновой активации приводит к новым хиральным 1-арил-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридинам. Диссертантом всесторонне изучены все аспекты данной реакции, в особенности – соотношение исходных компонентов, влияние микроволнового излучения, температуры, природы растворителя, предложены объяснение процесса рацемизации. Не смотря на умеренные выходы, с учетом доступности исходных субстратов данный подход является перспективным.

В следующей части диссертации разработаны методы синтеза целевых пинопиридинов конденсацией оксима пинокарвона с алкинами с использованием катализатора Уилкинсона и конденсацией *O*-метилового эфира оксима пинокарвона со стиrolами в системе $\text{PdCl}_2/\text{AgNO}_3/\text{MeCN}$. Использование сложных терпеновых оксимов в реакции с алкинами $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ является важным синтетическим решением, так как открывает прямой путь к нопинан-аннелированным пиридинам. Здесь также, несмотря на умеренные препаративные выходы, разрабатываемый подход имеет огромный синтетический потенциал и в будущем может открыть путь к синтезу более сложных гетероциклических соединений.

Не менее важным является вовлечение в реакцию конденсации *O*-метилового эфира оксима пинокарвона со стиrolами в системе $\text{PdCl}_2/\text{AgNO}_3/\text{MeCN}$, взамен дорогим родиевым катализаторам. И здесь автором детально изучена каталитическая активность множества палладий содержащих катализаторов, проведен подбор органических и неорганических оснований и растворителей. После выбора катализатора, оснований и растворителя диссертантом для повышения выхода целевых продуктов исследовано влияние окислительных добавок: $\text{Cu}(\text{OAc})_2$, CuBr_2 , CuCl_2 , $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$, AgNO_3 , AgSbF_6 , AgOTf , AgBF_4 . Проведенные исследования позволили повысить выходы целевых продуктов: от следовых до 20%.

В данных исследованиях продемонстрирована способность Устименко Ю.П. решать сложные синтетические задачи.

Заслуживают внимания исследования палладий-катализируемой реакции кросс-сочетания *O*-метилового эфира оксима пинокарвона с арилгалогенидами. Найденное автором новое направление реакции, сопровождающееся перегруппировкой пинанового фрагмента в 2,4,4,5-тетраметилциклогекса-2,5-диен, имеет огромный синтетический потенциал. С учетом доступности оксима пинокарвона и арилгалогенидов открывается путь к синтетически важным *O*-метилоксим триметилциклогекса-2,5-диен-1-онам и в дальнейшем – к соответствующим непредельным циклическим кетонам. Предложенный автором механизм реакции кросс-сочетания метилового эфира оксима пинокарвона с арилиодидами является украшением этих исследований.

В заключительной части диссертации автором разработаны методы сборки новых хиральных спироциклических соединений, построенных из фрагментов дипинодиазафлуорена и замещённых ксантенов. Эти исследования расширяют ряд хиральных спироциклических соединений, которые являются перспективными лигандами для каталитических реакций, флуоресцентными хемосенсорами, световыми молекулярными двигателями и биологически активными соединениями.

Согласен с утверждением автора, что «фундаментальная ценность работы заключается в разработке новых методов синтеза хиральных азотсодержащих гетероциклических соединений на основе α -пинена, одного из самых распространенных продуктов возобновляемого растительного сырья».

Отдельно хотелось бы отметить **практическую значимость** достигнутых автором результатов. Диссертантом был получен целый ряд новых соединений, которые представляют большой интерес в качестве хиральных полидентатных лигандов для построения перспективных катализаторов асимметрического органического синтеза.

Цели и задачи исследования сформулированы корректно и однозначно соответствуют как содержанию проведенных работ, так и сделанным выводам.

Следует отметить, что научная новизна и практическая значимость в полной мере отражает актуальность проведенного исследования. Стоит отметить также, что Положения, выносимые на защиту, сформулированы в соответствии с общепринятым научным стилем и хорошо отражают содержания диссертационной работы.

Все основные научные результаты, полученные в ходе выполнения данной работы, их новизна и синтетическая ценность перечислены во Введении в подразделах «Научная новизна и теоретическая значимость работы» и «Практическая значимость результатов», «Положения, выносимые на защиту». Эти результаты были опубликованы в 4 статьях в рецензируемых журналах, рекомендуемых ВАК, и представлены в виде 8-и сообщений в виде тезисов докладов.

Выводы и положения диссертационной работы научно обоснованы, достоверность результатов не вызывает сомнений. Автореферат соответствует содержанию диссертации. Считаю, что в ходе выполнения исследований соискателем получены важные результаты, которые по своей новизне и

практической значимости является более чем достаточными для квалификационной кандидатской диссертационной работы.

Необходимо подчеркнуть высокую квалификацию Устименко Ю.П.: все эксперименты выполнены на высоком уровне, методики описаны в экспериментальной части так, что в совокупности с их обсуждением не оставляют сомнения в достоверности полученных результатов. Все соединения, полученные в диссертационной работе, охарактеризованы с использованием современных методов (РСА, спектроскопия ЯМР, масс-спектрометрия высокого разрешения, ИК-спектрометрия, флуоресцентная спектрофотометрия, элементный анализ и др.).

В целом работа производит очень благоприятное впечатление. Текст неплохо выверен на предмет орфографических и пунктуационных неточностей. Стил ь изложения материала – понятный, ясный, текст в должной степени логически структурирован, обсуждения наблюдаемых фактов разумные и обоснованные. Не могу не отметить и огромный объем экспериментальной работы, представленной в диссертации.

Однако хотелось бы выяснить следующие особенности исследуемых реакций:

1. Объяснение причины низких выходов из-за прочных комплексов с $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ не понятно. Тогда каким образом были получены с выходами до 35% пиразоло[3,4-*b*]пиридины **133a-e**? Возможно, автору нужно было исследовать другие методы разрушения комплексов. В тоже же время, при микроволновом облучении без катализатора не был достигнуты существенно более высокие выходы. В более ранней работе Е.С.Васильева, где была комбинация $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ с микроволновым излучением, выходы также были умеренные (до 39%).
2. Почему не был проведен эксперимент с соединением **133e** ($[\alpha]$, $\lambda = 589$ нм -84° , таблица 9, строка 1), полученным без носителя в условиях с носителем (таблице 9, строка 2-5).
3. Диссертант пишет (стр. 64): «...потеря молекулы формальдегида по реакции ретро-Фаворского с образованием 3-метилпиридина **135.8**. Это может говорить о том, что реакция ретро-Фаворского протекает быстрее, чем исходный алкин **134.8** взаимодействует с оксимом пинокарвона» Почему это не было использовано для получения других монозамещенных пиридинов? Такие соединения также представляют интерес, а для доказательства этого предположения необходимо использовать и другие замещенные пропаргильовые спирты.
4. Очень интересная реакция получения нопинан-аннелированных пиридинов конденсацией *O*-метилового эфира оксима пинокарвона со стиrolами. В тоже время автор не обсуждает вероятные пути образования целевых продуктов.
5. Добавление воды в реакцию получения **140a** является важным. В тоже время не понятно, использовали ли абсолютный этанол или 96%-ный спирт? Как понять «чем выше содержание воды, тем больше образуется побочного продукта *изо*-**136**»? На сколько больше? Скорее всего, в

присутствии воды происходит гидролиз ацетата натрия. Учитывался ли этот факт? Как объяснить фактор влияние воды на образование побочного продукта *изо-136*? Нет объяснение отсутствия реакции в случае 2-амино- и 4-нитро-замещенных арилиодидов.

6. Автор при использовании $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ до 20 мол. % наблюдает активное выпадение осадка черного цвета». Это продукт восстановления до Pd^0 ? Чем объясняется этот процесс? Что окисляется в результате реакции?

Высказанные замечания и вопросы не влияют на мою высокую оценку представленного научного исследования. После изучения диссертационной работы считаю, что результаты работы Устименко Ю.П. являются заметным вкладом в развитие химии гетероциклических соединений, а именно в синтез хиральных пинопиридинов.

Считаю, что по своему объему, уровню научной и практической значимости диссертационная работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней» от 24 сентября 2013 г. № 842, а её автор, Устименко Юлия Павловна, заслуживает присуждения учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия (химические науки).

Официальный оппонент

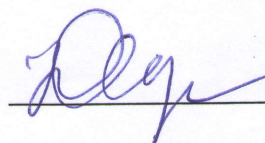
Руководитель стратегической ставки Группы стратегических инициатив ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет», доктор химических наук (специальность 02.00.03 – Органическая химия), профессор

634034 г. Томск пр. Ленина 30

E-mail: yusubov@tpu.ru

Тел.: 8(3822)606119

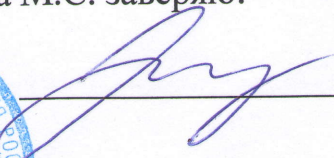
Юсубов Мехман Сулейманович

 «08» ноября 2021 г.

Подпись д.х.н., профессора Юсубова М.С. заверяю:

Ученый Секретарь ТПУ



 Е.А. Кулинич