

О Т З Ы В

официального оппонента Вацадзе Сергея Зурабовича
на диссертацию Щербаковой Виктории Сергеевны
«Замещенные пирролы на основе кетонов и дигалогенэтано-
в: синтез и аспекты реакционной способности», представленную на соискание
ученой степени кандидата химических наук по специальности
02.00.03 – Органическая химия

Представленная работа посвящена разработке препаративно удобных подходов к синтезу мультзамещенных пирролов на основе одnoreакторных вариантов реакции Трофимова. Пирролы – основные структурные единицы хлорофилла и гемоглобина, участвующих в обеспечении фотосинтеза растений и кислородного обмена у животных. Среди пирролов найдены ингибиторы фермента циклооксигеназы, реагенты для распознавания ДНК и биоантиоксиданты; пиррольное ядро входит в состав алкалоидов. На основе соединений, содержащих пиррольное ядро, созданы различные лекарственные препараты (аторвастатин, сунитиниб, торадол, толметин и др.). 2-(Гет)арилпирролы рассматриваются многими исследователями в области медицинской химии как привилегированный каркас. Кроме этого, пирролы являются ключевыми компонентами высокотехнологичных материалов, используются для изготовления наноструктурных материалов, органических полупроводников, солнечных батарей.

Работа Щербаковой В. С. является продолжением и развитием систематических исследований, выполняемых в Иркутском институте химии им. А. Е. Фаворского СО РАН (ИрИХ СО РАН) по теме: "Направленный синтез на базе ацетилена и его производных новых универсальных строительных блоков, биологически активных соединений, мономеров, макромолекул и гибридных нанокомпозитов с целью получения веществ и материалов для высоких технологий" (№ гос. Регистрации 01201061738). Часть исследований диссертанта проводилась при финансовой поддержке Совета при Президенте РФ по грантам и государственной поддержке ведущих научных школ (грант НШ-7145.2016.3).

Диссертантом четко сформулирована **цель** работы - разработка новых препаративно значимых вариантов классической реакции Трофимова на основе реакции кетонов с синтетическими предшественниками ацетилена – дигалогенэтанами. Для достижения поставленной цели автор решал следующие **задачи**:

- создание селективного одnoreакторного метода синтеза NH-пирролов на основе модифицированной реакции Трофимова из кетонов и солянокислого гидросиламина в суперосновной системе КОН/ДМСО с заменой взрывоопасного ацетилена на более безопасные и удобные в использовании дигалогенэтаны;
- исследование возможности реализации данного подхода на примере различных дигалогенэтано-в;
- изучение влияния условий реакции (температура, время, количество дигалогенэтана) на соотношение NH- и N-винилпирролов в реакционной

среде;

- исследование поведения функционализированных *N*-винилпиррол-2-карбальдегидов в реакциях Фаворского и Кневенагеля.

Объем и структура работы. Диссертационная работа изложена на 119 страницах. Она имеет традиционную композицию и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, выводов, экспериментальной части и списка цитируемой литературы (148 источников). По теме диссертации опубликованы 5 статей в журналах, индексируемых в базах данных SCOPUS и Web of Science, и рекомендованных ВАК РФ, и тезисы 4 докладов на конференциях различного уровня. Приведенный список публикаций убедительно свидетельствует о высокой оценке химическим сообществом работ автора.

Литературный обзор полностью отражает тему диссертации и посвящен обобщению и анализу существующих подходов к синтезу пирролов из кетонов и их производных. Проведенный анализ литературы показывает, что наряду с совершенствованием известных методов синтеза, основанных на реакциях дикарбонильных соединений с аминами, ведется поиск новых препаративных реакций, позволяющих получать пирролы из более доступных/дешевых/экологически более приемлемых исходных веществ. В частности, активно разрабатывается реакция кетонов (через кетоксимы) с ацетиленом в системе КОН/ДМСО. Поэтому выбор диссертантом кетонов в качестве объекта исследования является логически обоснованным.

Вторая глава диссертационной работы содержит описание и анализ **основных результатов**, полученных автором. Щербаковой В. С. разработан новый селективный метод синтеза широкого ряда замещенных пирролов из доступных кетонов (через промежуточно образующиеся кетоксимы) в системе $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}/\text{KOH}/\text{ДМСО}$ с использованием дигалогенэтанов в качестве синтетических эквивалентов ацетилена. Показано, что при увеличении количества дигалогенэтана реакция может протекать с образованием *N*-винилпирролов. Продемонстрировано, что в качестве синтетического эквивалента ацетилена может выступать как дихлорэтан, так и дибромэтан.

При изучении реакционной способности полученных пирролов Щербаковой В. С. проведены реакции Фаворского и Кневенагеля. Продемонстрирована неспособность *NH*-пиррол-2-карбальдегида вступать в реакцию Фаворского, представлено объяснение возможной причины.

Показано, что реакция Фаворского может успешно применяться для синтеза вторичных ацетиленовых спиртов из *N*-замещенных пиррол-2-карбальдегидов, тем самым открывая новые перспективы для развития химии и практического использования фармакологически важных 1-(пиррол-2-ил)-2-пропин-1-олов.

Впервые осуществлен стереоселективный синтез ранее неизвестных акриловых кислот с пиррольным фрагментом – перспективных мономеров, строительных блоков для создания высокотехнологичных материалов и биологически активных веществ.

Экспериментальная часть диссертации содержит подробное описание всех экспериментов, а также спектральные характеристики полученных соединений. В результате проделанной работы Викторией Сергеевной были получены новые соединения, строение и структура которых доказаны элементарным анализом, методами ЯМР спектроскопии, в том числе с использованием 2D спектроскопии, а также ИК спектроскопии.

Личный вклад автора диссертации состоит в участии и постановке всех задач, получении экспериментальных результатов; Щербакова В. С. участвовала в интерпретации спектральных данных, в подготовке и написании публикаций.

Таким образом, на основании анализа текста работы и публикаций автора можно заявить, что **цель** работы, сформулированная в постановочной части, автором **достигнута**. Представленные в работе **научные положения, выводы и рекомендации** являются обоснованными. Автореферат и публикации **полностью отражают** содержание диссертации.

Работа лишена методических и стилистических недостатков, её приятно читать. Тем не менее, по работе могут быть сделаны некоторые замечания и заданы вопросы, которые могут стать основой для полезной дискуссии:

- *обзор литературы:* на Схеме 1.3.3.7 приведен 1,2-алкильный сдвиг, а в сопровождающем её тексте говорится о «1,2-миграции протона»;
- *обсуждение результатов:* как правильно заметил автор, не хватает оптимизации реакций с 1,2-дибромэтаном;
- я бы поспорил с автором на предмет электроноакцепторности *N*-винильной группы по отношению к пиррольному кольцу – это свойство во многом зависит от её ориентации относительно пиррольного цикла, в первую очередь, от копланарности этих двух фрагментов;
- *автореферат, стр. 18:* нужно ли приводить механизм хорошо известной реакции Кнёвенагеля? Вместо этого можно было выделить некоторое количество места для описания характерных сигналов в спектрах ЯМР новых соединений;
- *вывод 4* мог бы быть написан более понятным языком; возможно, его можно было бы дать как подраздел вывода 5;
- *редакторские и стилистические:* «прореферированы»; «утилитарность реакции Трофимова»; «винильная группа существенно расширяет реакционную способность»; «проигрывают конкуренцию»; на некоторых схемах (напр., рис. 1) пиррольные циклы изображены под разными углами; обычно используют формулу «DMSO- d_6 », а не «DMSO $_{d6}$ »;

Указанные замечания носят непринципиальный характер, не влияют на общую высокую и положительную оценку данной работы и ни в коем случае не снижают высокую научную и практическую значимость проведенных исследований.

В целом диссертация представляет собой завершённую научно-исследовательскую работу на актуальную тему в области органического синтеза, а именно – разработку простого эффективного метода получения практически важных мультисубституированных

пирролов. Работа соответствует паспорту заявленной специальности 02.00.03 – Органическая химия в области исследований: 1. Выделение и очистка новых соединений; 3. Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул.

На основании проведенного анализа можно заявить, что представленная работа «Замещенные пирролы на основе кетонов и дигалогенэтанов: синтез и аспекты реакционной способности» отвечает всем требованиям к кандидатским диссертациям, утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г., №842, а её автор, Щербакова Виктория Сергеевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Официальный оппонент:

доктор химических наук
по специальности 02.00.03 – органическая химия,
профессор кафедры органической химии
Химического факультета МГУ, профессор РАН
Вацадзе Сергей Зурабович

и.о. Декана Химического факультета
МГУ имени М.В. Ломоносова,
член-корр. РАН, профессор
Калмыков Степан Николаевич



Почтовый адрес: 119991 Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 3

Телефон: +7 (495) 939-3571

Адрес электронной почты: szv@org.chem.msu.ru

Наименование организации:

ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова»,
Химический факультет

«09» апреля 2018 г.