

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе СПбГУ

Аплонов Сергей Витальевич

ноября 2016 г.



Отзыв ведущей организации

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» на диссертационную работу Гоцко Максима Дмитриевича «Некаталитическое кросс-сочетание пирролов с галогенацетиленами в среде твердых оксидов и солей металлов: новые возможности», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия

Среди относительно простых гетероциклических систем последние годы наибольшее распространение и развитие получили соединения, содержащие пиррольный цикл. Интерес к ним обусловлен набором уникальных свойств, которые у них обнаружены и, соответственно, привлекают внимание исследователей как с теоретической, так и практической стороны. При этом наличие при гетероцикле тройной углерод–углеродной связи значительно расширяет как синтетические возможности этих соединений, так и изменяет их физико-химические, в частности, фармакологические свойства. Важную роль также играет природа второго заместителя при кратной связи. Наличие в молекуле одновременно пиррольного ядра и тройной связи, активированной сильными акцепторными заместителями, значительно расширяет возможности синтетического применения этих соединений в направленном синтезе сложных гетероциклических систем.

В настоящее время Иркутский институт химии является мировым лидером в области исследований ацетиленовых систем. Поэтому неудивительно, что сотрудники института при научном руководстве со стороны академика Б.А. Трофимова периодически открывают новые типы реакций. Упомяну лишь две: синтез пирролов из кетоксимов и ацетилена (известная именная реакция) и реакция, открытая в 2004 году, которая позволяет получать этинильные производные пиррола в результате кросс-сочетания пирролов на оксиде алюминия с электрофильными галогенацетиленами. Эта методология успешно конкурирует с известными примерами реакций кросс-сочетания, катализируемых переходными металлами (например, реакция Соногаширы).

Целью настоящего исследования, выполненного М.Д. Гоцко, явилось развитие и расширение круга реагентов последней реакции, которое привело к получению 2-этинилпирролов с ацильным и алкоксифосфорильным заместителями при тройной связи. Таким образом, был значительно расширен синтетический потенциал новой реакции, а новые соединения могут использоваться в качестве строительных блоков при синтезе некоторых природных объектов, обладающих ценными фармакофорными свойствами.

В ходе выполнения диссертационной работы Гоцко Максимом Дмитриевичем поставленные задачи были полностью решены и получены сведения, имеющие значение как для химии пиррола, так и для химии ацетиленовых соединений.

Главное достижение диссертанта заключается в создании эффективного препаративного метода синтеза ранее неизвестных 2-этинилпирролов с акцепторными заместителями при тройной связи (формильным, ацетильным, трифторацетильным, ароильным, гетероароильным или диалкоксифосфорильным). Это реализовано на основе реакции кросс-сочетания пирролов с электрофильными галогенацетиленами в среде оксида алюминия или карбоната калия.

Интересные результаты получены автором в реакции кросс-сочетания 2-(фуран-2-ил)- и 2-(тиофен-2-ил)пирролов с ацилбромацетиленами в среде  $Al_2O_3$ , приводящей к соответствующим 5-гетерил-2-ацилэтинилпирролам. Здесь же было обнаружено, что в случае 2-(фуран-2-ил)пиррола, наряду с основным направлением реакции этинилирования пиррольного кольца, наблюдается атака тройной связи  $\alpha$ -С-атомом фуранового цикла.

Далее диссертант распространил изучаемую реакцию на класс ди(пиррол-2-ил)метанов, в том числе содержащих  $CH-CF_3$ -спейсеры. В результате их этинилирования ацилбромацетиленами в среде оксида алюминия или поташа синтезированы ацилэтинилди(пирролил)метаны – прекурсоры этинилзамещенных флуорофоров BODIPY. При этинилировании тиофен-2-ил-замещенного ди(пирролил)метана обнаружено ранее неизвестное прямое некаталитическое введение ацетиленового радикала в тиофеновое кольцо.

При изучении реакции бромтрифторацетилацетилена с NH-пирролами вместо ожидаемых продуктов этинилирования были выделены соответствующие бромвинильные производные. Для объяснения этого результата М.Д. Гоцко выдвинул оригинальную гипотезу о наличии внутримолекулярной водородной связи  $NH\cdots O=C$ , которая препятствует процессу дегидробромирования и образования тройной связи. В поддержку этого факта были представлены данные спектроскопии ЯМР  $^1H$  и модельных квантово-химических расчётов.



Следует также сказать о впервые изученном этинировании пирролов хлорэтинилфосфонатами в среде  $Al_2O_3$  или  $K_2CO_3$ , которое привело к (пиррол-2-ил)фосфонатам, являющимися строительными блоками различных гетероциклических систем – потенциальных прекурсоров лекарственных препаратов.

В заключение отмечу ещё одно направление работы М.Д. Гоцко: синтез ранее неизвестного класса высоко реакционноспособных пиррольных соединений – 3-(пиррол-2-ил)пропиоальдегидов, полученных из пирролов и иодпропиоальдегида в среде твердого поташа.

Таким образом, научная новизна диссертационной работы Гоцко М.Д. очевидна. Автором внесен заметный вклад в химию функционализированных 2-этинилпирролов и электрофильных галогенацетиленов.

Практическая ценность данной работы заключается в том, что она обогатила тонкий органический синтез новыми подходами к получению ранее неизвестных функционализированных 2-этинилпирролов с акцепторными заместителями при тройной связи – перспективных прекурсоров для получения фармакофоров, этинилзамещенных флуорофоров, стабильных органических радикалов.

Реализован региоселективный и рН-контролируемый синтез пиррол-изоксазольных ансамблей на основе циклоприсоединения гидроксиламина к 2-этинилтетрагидроиндолам. Такой подход позволяет из одних и тех же исходных веществ в зависимости от кислотности среды получать 3- или 5-замещенные изоксазолы – новые семейства фармакофорных соединений, полезные для направленного поиска лекарственных препаратов.

Окислением и комплексообразованием ацилэтинил-ди(пирролил)метанов получены мезо- $CF_3$ -флуорофоры BODIPY с ацилэтинильными заместителями в положении 3 диазаиндаценового каркаса, которые флуоресцируют в области 628–663 нм с высоким квантовым выходом (0.79–0.93).

Достоверность и новизна основных выводов диссертации не вызывает сомнения. Они получены на большом объеме новых экспериментальных данных, воспроизводимых и согласующихся между собой. Строение и индивидуальность полученных соединений подтверждены современными физико-химическими методами исследования (РСА, ИК спектроскопии и спектроскопии ЯМР  $^1H$ ,  $^{13}C$ ,  $^{31}P$ ), а состав – данными элементного анализа.

Диссертационная работа весьма тщательно выполнена, претензий по существу к ней нет; есть несколько незначительных замечаний (например, использование знака мезомерии для E–Z изомерии, стр.73) и вопросов дискуссионного характера.

Например:

– вывод относительно механизма этинилирования пирролов хлорацетилен-фосфонатами базируется лишь на отсутствии данных об образовании соответствующих аддуктов, что явно не достаточно для утверждения о прямом нуклеофильном замещении атома хлора в хлорацетиленфосфонатах;

– неясен механизм этинилирования в фурановом кольце (раздел 2.1);

– автор практически не обсуждает механизм участия в изучаемых процессах оксида алюминия и поташа.

Однако эти замечания не носят принципиального характера и не умаляют достоинств представленной работы. В целом, диссертация Гоцко М.Д. является законченным научным исследованием высокого уровня.

Форма диссертационного исследования, изложенного на 180 страницах, традиционна: состоит из введения, литературного обзора (30 стр.) и двух глав, в которых обсуждаются результаты собственных исследований автора (54 стр.), а также приводятся экспериментальные методики (52 стр.). В работе описан синтез и дана характеристика более 100 новых соединений. Диссертация завершается девятью выводами и списком литературы из 286 наименований. Литературный раздел, содержащий сведения о реакциях пирролов, фуранов и тиофенов с галогенацетиленами, написан хорошим языком, читается легко и с интересом. В нём читатель информируется с положением дел в обсуждаемой области синтетической органической химии, знакомится с мотивацией и логикой диссертационного исследования и формулировкой цели работы. В качестве замечания можно отметить, что в основном обзор носит описательный характер. Автору следовало бы в некоторых случаях привести собственную, оценочную точку зрения.

По теме диссертации опубликовано 5 статей в высокорейтинговых международных журналах. Основные результаты работы представлялись на 4-х конференциях. Содержание диссертационной работы с достаточной полнотой отражено в автореферате и представлено в публикациях.

По объему выполненной работы, ее научному уровню, актуальности, научной новизне и значимости результатов диссертационная работа Гоцко М.Д. является научно-квалификационной работой, представляющей значительный теоретический и практический интерес. Она полностью отвечает требованиям ВАК РФ, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата химических наук (п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842). Автор работы, Гоцко Максим Дмитриевич, несомненно,



заслуживает присуждения ему искомой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Предложенные методы синтеза могут представлять интерес для многих научных центров, где ведутся исследования в области химии непредельных и гетероциклических соединений: Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Институт органического синтеза им. И.Я. Пастера Уральского отделения РАН, Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, НИИ Физической органической химии Южного центра РАН, Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова (Казанский НЦ РАН), Уфимский институт химии РАН.

Отзыв подготовлен доктором химических наук (специальность 02.00.03), профессором кафедры органической химии Института химии Санкт-Петербургского государственного университета Костиковым Рафаэлем Равиловичем (198504, Санкт-Петербург, Университетский пр. 26, Институт химии СПбГУ, электронная почта: r.kostikov@spbu.ru ; rakostikov@yandex.ru; тел. +78124284047).

Отзыв рассмотрен и утвержден на заседании кафедры органической химии Санкт-Петербургского государственного университета 25 ноября 2016 г, протокол № 3.

Профессор кафедры органической химии Института химии  
Федерального государственного бюджетного образовательного  
учреждения высшего образования  
«Санкт-Петербургский государственный университет»,  
доктор хим. наук, профессор



Костиков Рафаэль Равилович

Личную подпись заверяю  
начальник отдела кадров №3

Н. И. Машурова



Документ подготовлен  
в порядке исполнения  
трудовых обязанностей